UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 18

LES NEUTROPENIES DE L'ADULTE

A PROPOS DE 122 OBSERVATIONS DE LA CLINIQUE MÉDICALE SUD

(Professeur J. GADRAT)

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mars 1964

PAR

Jean-Raymond ALBAREDE

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplomé d'Hématologie

Membres du Jury	MM. J. GADRAT	*Président*	
	POULHES		*Assesseurs*
	J. LAPORTE		
	MONNIER		
	RIBET	*Suppléant*	

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières

1964

Jean-Raymond ALBAREDE

LES NEUTROPENIES
DE L'ADULTE
A propos de 122 observations
de la clinique médicale Sud
(Professeur J. GADRAT)

Thèse Médecine Toulouse - N° 18
1964 - in-8 (160 pages)

Toulouse - Imprimerie VAUTHIER

Jean-Raymond ALBAREDE

LES NEUTROPENIES
DE L'ADULTE
A propos de 122 observations
de la clinique médicale Sud
(Professeur J. GADRAT)

Thèse Médecine Toulouse - N° 18
1964 - in-8 (160 pages)

Toulouse - Imprimerie VAUTHIER

Jean-Raymond ALBAREDE

LES NEUTROPENIES
DE L'ADULTE
A propos de 122 observations
de la clinique médicale Sud
(Professeur J. GADRAT)

Thèse Médecine Toulouse - N° 18
1964 - in-8 (160 pages)

Toulouse - Imprimerie VAUTHIER

Jean-Raymond ALBAREDE

LES NEUTROPENIES
DE L'ADULTE
A propos de 122 observations
de la clinique médicale Sud
(Professeur J. GADRAT)

Thèse Médecine Toulouse - N° 18
1964 - in-8 (160 pages)

Toulouse - Imprimerie VAUTHIER

LES NEUTROPENIES DE L'ADULTE

A PROPOS DE 122 OBSERVATIONS DE LA CLINIQUE MÉDICALE SUD

(Professeur J. GADRAT)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0119

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 18

LES NEUTROPENIES DE L'ADULTE

A PROPOS DE 122 OBSERVATIONS DE LA CLINIQUE MÉDICALE SUD

(Professeur J. GADRAT)

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Mars 1964

PAR

Jean-Raymond ALBAREDE

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplomé d'Hématologie

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK LEIDEN

Membres du Jury	MM.	J. GADRAT	*Président*
		POULHES	*Assesseurs*
		J. LAPORTE	
		MONNIER	
		RIBET	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières

1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR ..... M. BLANC
2e ASSESSEUR ..... M. SOREL

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE, BUGNARD.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MERIEL
Clinique médicale		GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique		FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pat. int.		MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Clinique médicale de la première enfance		BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie		LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
Clinique obstétricale		GUILHEM (P.)
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT
Clinique ophtalmologique		CALMETTES
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Clinique rhumatologique		RUFFIE (R.)
Clinique traumatologique des membres		RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER
Anatomie		N...
Anatomie appliquée		POULHES
Anatomie pathologique		FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiene et Médecine sociale		ANDRIEU
Chimie biologique		VALDIGUIE
Electro-radiologie		MARQUES
Embryologie générale		BROUSSY (J.)
Histologie		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
Médecine sociale		N...
Parasitologie		BOUISSET
Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Physico-chimie		AUVERGNAT
Physiologie		LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
Physique biologique et médicale		N...
Propédeutique médicale		LAPORTE (J.)
Thérapeutique		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M.	COULOUMA
Bactériologie	Mme	ENJALBERT
Biochimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY
Médecine générale		MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
Pathologie médicale		BOULARD
Pathologie chirurgicale		LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie	MM.	PLANEL
Ophtalmologie		DEODATI
Parasitologie		RUFFIE (J.)
Physiologie		MONTASTRUC
Physique médicale		BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM.	BASTIDE
Anatomie Pathologique		BOUISSOU
Anesthésiologie		LARENG
Carcinologie		ESTRADE
Chirurgie générale		ENJALBERT
»		GEDEON
»		SARRAZIN
»		SOUQUET
Electro-radiologie		PONS
Hématologie		DUCOS
Histologie et embryologie		GUILHEM (A.)
Maladies infectieuses		ARMENGAUD
Pathologie expérimentale		GLEIZES
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY
Pneumo-phtisiologie		MIGUERES

AGREGES

Médecine générale	MM.	RIBAUD
»		CALAZEL
»		RASCOL
»		RIBET
»		FICAT
Chirurgie générale		PASQUIE
»		GAUBERT
»		
Dermatologie et syphiligraphie		DUPRE
		DENARD
Hydrologie		GREZES-RUEFF
Médecine légale		ESPAGNO (J.)
Neurochirurgie		GAYRAL
Neurologie et psychiatrie		ESPAGNO (G.)
Obstétrique		BEC
Ophtalmologie		DELAUDE
Pneumo-phtisiologie	MM.	THOMAS

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM.	THOMAS
Pathologie chirurgicale		DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM.	BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Matière médicale		VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique		STANISLAS
Zoologie		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	MM.	ROQUES
Pharmacie		COUTURIER
Sciences Naturelles	Mme	CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD
Sciences Physiques		PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	M.	BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	MM.	ROCHE
Secrétaire		BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891

A MES PARENTS

A MES FRERES

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GADRAT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez fait le grand honneur de nous accepter parmi vos élèves.

Nous avons eu l'immense privilège de bénéficier de votre enseignement clinique et de vos leçons magistrales au cours de notre stage d'externe.

Vous nous avez permis de réaliser ce travail dans votre service.

Veuillez trouver ici l'expression de notre grande reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHES

Professeur d'Anatomie appliquée
Chirurgien des Hôpitaux

Nous vous sommes très reconnaissant de l'intérêt que vous avez toujours porté à nos études, en particulier durant le trop court moment que nous avons passé dans votre service.

Nous sommes heureux de vous avoir pour juge et de pouvoir vous exprimer notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LAPORTE

Professeur de Propédeutique médicale

Vous avez été pour nous le guide de nos premiers pas dans nos études médicales.

Nous avons été votre élève à la Faculté et à l'Hôpital.

Nous vous sommes très reconnaissant d'avoir bien voulu accepter de juger notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Professeur à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Nous avons le privilège d'avoir bénéficié de votre grande expérience hématologique et de votre enseignement riche et précis.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail et nous diriger dans son élaboration.

Permettez-nous de vous remercier et de vous assurer de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBET

Professeur Agrégé de Médecine générale

Nous vous prions de trouver ici nos remerciements pour l'honneur que vous nous faites en siégeant à notre Jury de thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BERNADET

Assistant-Chef de Clinique à la Faculté

Vos conférences d'Externat nous ont laissé un souvenir inoubliable.

Vous nous avez guidé pas à pas dans l'élaboration de ce travail qui, sans vous, eût été impossible.

Veuillez accepter nos remerciements et l'assurance de notre grand attachement.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A NOS MAITRES
DU DIPLOME D'HEMATOLOGIE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOURSE

Chef de Laboratoire à la Faculté

A TOUS NOS AMIS

INTRODUCTION

Souvent, lorsqu'on a fait le bilan clinique et biologique d'une hémopathie, on est en mesure de porter un pronostic. En présence d'une leucose, dans l'état actuel de nos possibilités thérapeutiques, le pronostic doit être maintenu, quelle que soit la qualité des rémissions obtenues. Au contraire, en face d'une anémie carentielle, à moins d'intercurrences, on peut porter un pronostic favorable. Or, devant la constatation d'une neutropénie, dans la majorité des cas, il est impossible de porter un pronostic définitif.

Il importe donc d'établir des critères d'évolutivité. Pour SCHULTZ, l'agranulocytose était une maladie mortelle. L'étude des syndromes agranulocytaires secondaires a permis un progrès en basant essentiellement le pronostic sur l'étiologie retrouvée. Les publications se sont ainsi multipliées et la bibliographie est actuellement très riche. Les tableaux cliniques des différents syndromes agranulocytaires en rapport avec une étiologie donnée sont bien connus. Les observations caractéristiques publiées sont très nombreuses.

Mais l'expérience clinique des syndromes neutropéniques montre essentiellement la difficulté du diagnostic étiologique. Dans la majorité des cas, la conclusion semble définitive. Mais un presque aussi grand nombre d'observations sont difficiles à étiqueter. Quelquefois on retrouve une cause possible, mais le manque d'arguments ou des arguments contradictoires la rendent discutable, même si on admet que toutes les neutropénies sont secondaires. Ailleurs, le syndrome reste absolument idiopathique alors qu'on a le sen-

timent clinique de laisser passer un diagnostic étiologique possible.

Ces impressions ont amené nos maîtres à rechercher ce que donnerait la confrontation de tous les dossiers récents de malades hospitalisés dans le Service de Clinique Médicale Sud (Professeur GADRAT), chez lesquels on a constaté une neutropénie. C'est le but de l'étude qui nous a été confiée.

Notre travail a donc été conduit de la manière suivante.

Sur le cahier des résultats du laboratoire du Service, nous avons relevé, sur les cinq dernières années, toutes les neutropénies dont le taux est inférieur à 1 500 granulocytes neutrophiles par mm^3 de sang. Du point de vue objectif, la valeur de ce chiffre est d'autant plus importante que les hémogrammes ont été faits par le même laboratoire et souvent par la même personne.

Nous avons choisi le taux de 1 500 parce qu'il semble correspondre à un moyen terme entre les déficits très intenses et les neutropénies « contingentes ». Mais il est évident qu'un même taux peut avoir des significations différentes, suivant le cadre étiologique dans lequel on le trouve.

Remarquons enfin qu'il s'agit d'un Service d'Adultes et que tous les malades ont plus de 15 ans.

Nous avons ainsi retenu 122 observations.

PLAN GENERAL

Historique

La présentation de notre travail débute par une étude historique volontairement schématique où l'on s'attache surtout à montrer l'évolution des idées dans la conception des syndromes neutropéniques, ce qui nous permettra de préciser la terminologie et de donner quelques définitions indispensables.

Première partie

La première partie du travail comprend un démembrement étiologique de nos observations qui nous servira à les classer. Nous avons préféré ce classement en effet à un autre qui aurait été basé sur les signes cliniques et biologiques. La déduction en sera une analyse statistique rapide.

Deuxième partie

Dans une deuxième partie, nous nous proposons de faire une étude d'ensemble des syndromes neutropéniques en les illustrant de quelques-unes de nos observations. Nous distinguons essentiellement les neutropénies secondaires des neutropénies idiopathiques.

En conclusion de ce dernier chapitre, nous nous arrêterons sur la discussion physiopathologique des syndromes neutropéniques.

Troisième partie

La troisième partie est consacrée à l'étude du problème pratique posé par les neutropénies. Nous

exposerons d'abord les difficultés qui ont été rencontrées dans le diagnostic étiologique à propos de nos observations. Nous terminerons en montrant comment on peut amoindrir ces difficultés par la recherche d'une conduite pratique du diagnostic, du pronostic et de la thérapeutique des syndromes neutropéniques.

HISTORIQUE

Evolution historique de la conception des neutropénies
Etude des grands cadres

I. — ETAPES CLINIQUES

Dès 1907, Turck avait signalé la possibilité de septicémies accompagnées d'une leuconeutropénie. L'autopsie montrait dans ces cas l'absence d'éléments granuleux dans la moelle osseuse. Les observations restaient cependant très rares.

En 1922, Schultz (61) observa cinq cas d'une affection particulière dont le caractère essentiel était la disparition des granulocytes du sang circulant et de la moelle osseuse avec un affaiblissement consécutif des moyens de défense de l'organisme. Il la décrivit comme une entité nosologique parfaitement autonome et d'étiologie inconnue. Il en codifia l'acceptation dans des publications ultérieures.

L'agranulocytose pure décrite par Schultz comporte :

— l'existence :

1° d'une prédominance remarquable pour le sexe féminin ;

2° d'un état infectieux sévère ;

3° de lésions ulcéro-nécrotiques qui prédominent en général sur la muqueuse bucco-pharyngée ;

4° dans la majorité des cas d'un ictère léger ou intense, apparaissant à un moment quelconque de l'évolution ;

5° de modifications du sang qui consistent en une leucopénie très accentuée et en une diminution considérable ou la disparition des polynucléaires ;

6° d'une évolution presque toujours fatale dans de brefs délais ;

7° d'une altération de la moelle osseuse caractérisée essentiellement par la disparition des éléments blancs de la série granuleuse,

— l'absence :

1° d'étiologie précise ;

2° de tuméfaction cliniquement appréciable des organes hématopoïétiques ;

3° de modifications importantes du nombre et de la qualité des globules rouges et des plaquettes sanguines ;

4° de signes de diathèse hémorragique ;

5° de métaplasie des organes hématopoïétiques ;

6° des processus de défense habituels au niveau et au voisinage des lésions ulcéro-nécrotiques.

Après Schultz, les observations commencèrent à se multiplier mais restèrent en nombre limité.

Par contre, on décrivait toute une série de faits apparentés par l'évidence hématologique et anatomique de la déficience du système granulocytaire, mais qui en diffèrent soit par des lésions associées de l'érythropoïese, soit par une modification du nombre des plaquettes et des phénomènes hémorragiques, soit enfin par leurs conditions d'apparition. Les publications étaient nombreuses. En 1928, Aubertin et Levy (5) tentaient de

les classer à l'occasion d'une revue d'ensemble sous le nom de *syndromes agranulocytaires.*

Ils opposaient les syndromes agranulocytaires idiopathiques aux syndromes secondaires.

I. — *Les syndromes agranulocytaires primitifs ou idiopathiques.*

Ils constituent ce qu'ils appellent « les formes associées de l'agranulocytose » avec :

1° L'agranulocytose avec anémie :

ils la rapprochent de l'« anémie aplastique » (aplasie médullaire des auteurs modernes) en remarquant qu'elle peut s'en écarter :

— soit par une évolution favorable ;
— soit par l'absence de thrombopénie ;
— soit par le passage de quelques myélocytes dans le sang ;
— soit enfin par l'existence d'altérations anémiques des hématies.

2° Agranulocytose avec syndrome hémorragique et thrombopénie. Tous les intermédiaires sont possibles entre l'agranulocytose pure et l'agranulocytose hémorragique qui peut évoluer sous l'aspect d'un purpura simple ou d'un grand purpura hémorragique.

3° Agranulocytose avec anémie et syndrome hémorragique. L'aspect clinique et hématologique participe de l'angine agranulocytaire, de l'anémie aplastique et de l'aleucie hémorragique de Franck avec laquelle la similitude n'est pas douteuse.

La littérature médicale fournit de nombreux exemples de toutes les formes de transition entre l'agranulocytose pure et les agranulocytoses associées.

II. — *Syndromes agranulocytaires secondaires ou symptomatiques.*

Ils surviennent au cours d'un état pathologique caractérisé.

1° Agranulocytoses infectieuses.

Surviennent au cours de septicémies et au cours d'infections diverses.

Les auteurs essaient de prouver que l'anagranulocytose est secondaire à l'infection.

Ils retiennent les cas où la présence de pus, au stade initial de ces états, permet d'éliminer, en raison de l'évidente incompatibilité, la préexistence de l'agranulocytose qui apparaît bien plutôt comme une complication directe.

Ils notent un cas de guérison par transfusions et sérum anti-streptococcique

Ils remarquent qu'il ne s'agit pas toujours d'agranulocytose pure.

2° Agranulocytoses toxiques.

Les auteurs citent des observations d'agranulocytoses arseno-benzoliques, au cours de l'intoxication benzolique et par les rayons X et les corps radioactifs.

3° Agranulocytoses et affections hépatiques.

Les auteurs rappellent l'ictère des observations de Schultz et citent une observation où l'agranulocytose survient peu après la guérison clinique d'un ictère fébrile chez un malade atteint de cirrhose hypertrophique. Ils se gardent de conclure.

4° Agranulocytoses et « états lymphadéniques » :

a) agranulocytose et lymphogranulomatose : les auteurs citent deux cas ; « le phénomène de l'agranulocytose peut être en pareil cas un phénomène terminal par dégénérescence de la moelle » ;

b) agranulocytose et « réaction médullaire embryonnaire » :

les auteurs distinguent 3 éventualités :

1. — l'agranulocytose accompagne la leucoblastose de la moelle ;
2. — le diagnostic n'est fait qu'à l'examen nécropsique de la moelle ;
3. — dans un premier stade le malade présente un syndrome agranulocytaire d'apparence primitive suivi (après guérison apparente) d'un état de leucémie aiguë typique.

Ainsi se trouvent opposés à la maladie de Schultz :

— primitive,
— où l'atteinte de la lignée granuleuse et isolée,
— d'évolution fatale,

les syndromes agranulocytaires :

— habituellement secondaires,
— rarement isolés,
— souvent reversibles.

Aubertin donne la conclusion suivante : « l'agranulocytose de Schultz ne répond qu'à un groupement particulier dans un syndrome plus général dont le substratum fondamental est la carence du système granulocytaire. Ainsi envisagée, l'agranulocytose mérite de prendre place parmi les grands syndromes de la pathologie sanguine ».

Cet exposé fait en 1928 garde encore toute sa valeur. Les travaux ultérieurs viendront compléter les idées d'Aubertin dans plusieurs directions :

1. — On s'est attaché surtout à l'étude des neutropénies toxiques :

   a) Aubertin et R. Levy en 1930 décrivent d'une manière plus approfondie l'agra-

nulocytose au cours du traitement antisyphilitique ;

b) Kracke en 1931 rapporte l'augmentation du nombre des agranulocytoses dès l'introduction thérapeutique des dérivés des goudrons de houille ;

c) Madison et Squier en 1933 étudient l'agranulocytose due au Pyramidon. Ils l'attribuent à un phénomène d'hypersensibilité et constatent comme Schultz) qu'il s'agit en majorité de femmes ménopausées.

Ils remarquent que le tableau de l'agranulocytose due au Pyramidon est superposable à celui de la maladie de Schultz. Il se trouve aussi que le pyramidon était un médicament très répandu en Allemagne à l'époque de Schultz, à tel point qu'on peut douter de l'authenticité des observations de Schultz en tant que maladie primitive ;

d) Par la suite, la liste des médicaments toxiques pour la lignée granuleuse n'a cessé de s'allonger au cours de très nombreuses publications.

2. — Arinkin en 1929 découvre la ponction sternale et depuis on s'est attaché à décrire le myélogramme dans les syndromes agranulocytaires.

Ainsi Rohr confirmera les constatations nécropsiques de Schultz sur la disparition des éléments de la série granuleuse.
Fitz-Hugh et Krumhaar décrivent les images d'arrêt de maturation avec soit

aspect promyélocytaire, soit aspect myélométamyélocytaire.

3. — En 1939, Wiseman et Doan (70) décrivent la neutropénie splénique : une splénomégalie accompagne la neutropénie. Ils dégagent la notion d'hypersplénisme en constatant que la splénectomie amène une guérison clinique ou tout au moins une nette amélioration du syndrome. On s'apercevra par la suite que la neutropénie est rarement isolée. Doan et Wright vont donner à la maladie le nom de « Pancytopénie splénique primitive ».

4. — Plus tard apparaîtra la notion d'agranulocytose chronique. En particulier Reiman et Barardinis en 1949 décrivent l'agranulocytose chronique cyclique avec guérison apparente entre les poussées de la maladie.

II. — ETAPES BIOLOGIQUES

Les recherches biologiques sur le mécanisme des neutropénies sont parties de la constatation de l'impossibilité habituelle d'obtenir des agranulocytoses par une dose massive et unique de produit toxique.

Par contre, Eisler obtient chez le lapin un état granulopénique grave après une série de chocs protéiques. Des travaux ultérieurs montraient que ce qui est vrai pour les protéïnes l'est aussi pour des substances diverses organiques et même métalloïdiques ou métalliques. De là naissait la théorie allergique faisant de l'agranulocytose un phénomène réactionnel (Albahary 1950).

En 1952, Ackroid étudie le purpura thrombopé-

nique au Sedormid, découvre qu'il s'agit d'un phénomène de nature allergique.

En 1953, Mœschlin, avec ses méthodes, tire la même conclusion pour l'agranulocytose au pyramidon. Le pyramidon se comporte comme un haptène et s'unit au leucocyte et à une protéine pour former un antigène. Il met aussi en évidence une substance qui agglutine les leucocytes en présence de pyramidon : une leuco-agglutinine.

En 1954, Dausset met en évidence des leuco-agglutinines ailleurs que dans l'agranulocytose au pyramidon (dans certains cas de neutropénies congénitales et familiales puis dans certaines formes d'hypersplénisme). Ainsi naissait la théorie immunologique des neutropénies.

Ainsi, après Schultz, se sont progressivement dégagées les notions fondamentales en matière de neutropénie :

— de syndromes agranulocytaires associés à une atteinte des autres lignées ;
— de syndromes agranulocytaires secondaires ;
— d'hypersplénisme ;
— d'agranulocytose chronique ;
— d'agranulocytose réactionnelle allergique ;
— d'états immunoneutropéniques.

DEFINITIONS

1. — On entend par neutropénie la diminution des granulocytes neutrophiles dans le sang circulant :

   - On parle de neutropénie relative en face d'un pourcentage diminué des polynucléaires dans la formule leucocytaire : on dit par exemple neutropénie relative inférieure à 50 %.

   - On parle de leucopénie devant la diminution globale des leucocytes, en pratique pour un taux inférieur à 4 000 par mm^3 de sang.

   - On parle de neutropénie absolue pour une diminution du taux des polynucléaires neutrophiles par mm^3 de sang. Nous avons choisi le taux limite de 1 500 par mm^3. Donc le terme de neutropénie traduit un résultat de laboratoire, un chiffre.

2. — Pour la description des tableaux cliniques, nous emploirons différents termes :

   - Le terme d'agranulocytose évoque la maladie de SCHULTZ dont les caractères sont bien définis.

   - Les syndromes agranulocytaires se rapprochent de la maladie de SCHULTZ par le tableau clinique mais en diffèrent par leur nature secondaire et l'atteinte associée des autres lignées.

- Par syndromes neutropéniques nous entendrons tous les tableaux s'accompagnant d'une neutropénie, sans restriction : ils rassemblent des faits cliniques et étiologiques assez disparates.
- Une neutropénie « symptôme » fait partie d'une maladie donnée mais ne constitue qu'un élément secondaire de cette maladie.
- Nous appellerons neutropénie « contingente » toute neutropénie dont le taux n'est pas alarmant et qui de toute façon semble ne pas avoir de répercussion par elle-même sur le tableau clinique.

PREMIERE PARTIE

ANALYSE DES 122 OBSERVATIONS

DEMEMBREMENT ETIOLOGIQUE DE NOS 122 OBSERVATIONS

PREMIER GROUPE : **NEUTROPENIES SECONDAIRES**			**90**
I. — **Neutropénies au cours des hémopathies**			**44**
● Leucoses aiguës		29	
— diagnostiquées dès le premier hémogramme	20		
— cryptoleucoses	9		
● Leucoses lymphoïdes chroniques		2	
● Maladie de Hodgkin		1	
● Maladies de Kahler		3	
● Anémies carentielles		9	
— Mégaloblastiques	4		
— Ferriprives (hypo ou normochromes)	5		
II. — **Neutropénies toxiques**			**31**
● Neutropénies associées, pancytopénies		24	
Antimitotiques	13		
Rayons X	4		
Sels d'or	1		
Benzol	1		
Chloramphénicol	5		
● Neutropénies isolées		7	
Dérivés du pyramidon	2		
Anti-thyroïdiens	3		
Teintures de cheveux	2		
III. — **Neutropénies d'origine infectieuse**			**12**
Mélitococcie	2		
Paludisme	1		
Syphilis	1		
Virales (grippe)	3		
Tuberculose	3		
Diverses	2		
IV. — **Neutropénies avec splénomégalie**			**3**
DEUXIEME GROUPE : **NEUTROPENIES IDIOPATHIQUES ET CRYPTOGENETIQUES**			**25**
I. — **Pancytopénies**			**22**
● Aiguës (d'évolution rapidement mortelle)		10	
avec aplasie médullaire	6		
avec moelle active	4		
● Chroniques		12	
II. — **Neutropénies isolées : les agranulocytoses**			**3**
TROISIEME GROUPE : **NEUTROPENIES CONTINGENTES AU COURS D'AFFECTIONS DIVERSES**			**7**
Total			**122**

ANALYSE STATISTIQUE DES OBSERVATIONS

1° Etude de l'âge et du sexe

— Suivant les tranches d'âge on compte :

3	observations	entre 15 et 20 ans
19	—	entre 21 et 30 ans
18	—	entre 31 et 40 ans
20	—	entre 41 et 50 ans
25	—	entre 51 et 60 ans
25	—	entre 61 et 70 ans

12 observations chez les malades de plus de 70 ans

Il y aurait donc une légère prédominance des neutropénies chez les malades âgés de 50 à 70 ans. La moitié des observations concerne des malades ayant dépassé la cinquantaine.

— On compte 61 femmes pour 61 hommes. Schultz avait remarqué la prédominance du sexe féminin dans l'agranulocytose pure. Mais nous avons considéré ici toutes les neutropénies quelles que soient leurs circonstances d'apparition. Si on ne considère que les neutropénies isolées on relève 8 femmes pour 3 hommes.

2° Selon le tableau clinique on compte :

— *11* neutropénies isolées, soit seulement un peu moins de 9 %.

- 7 sont d'origine toxique,
- 1 d'origine virale,
- 3 sont idiopathiques.

— *22* neutropénies « contingentes et transitoires » soit 18 %, dont :

- 9 au cours des anémies carentielles,
- 4 au cours de maladies infectieuses,
- 2 au cours de viroses,
- 7 au cours d'affections diverses et inattendues.

Dans 19 de ces observations le taux des polynucléaires neutrophiles est supérieur à 1 000/mm^3.

Dans aucune de ces observations la neutropénie ne donne lieu à des conséquences cliniques correspondantes.

— *1* observation montre une bicytopénie avec hématies normales.

— Les *88* autres observations (72 %) montrent une pancytopénie montrant un syndrome clinique le plus souvent associé.

3° Selon l'étiologie :

A. — Les étiologies évidentes : 61 observations (50 %)

44 hémopathies,
17 myéloses aplasiques (rayons X et antimitotiques).

B. — Les étiologies très probables : 17 observations (14,7 %).

- 6 neutropénies isolées,
- et 3 syndromes neutropéniques mixtes sont très probablement d'origine toxique,
- 4 neutropénies accompagnant les maladies infectieuses,
- 3 neutropénies dues à une virose,
- 1 neutropénie rattachée à un myxœdème.

C. — Les étiologies probables mais discutables : 13 observations (10,6 %).

- 1 neutropénie isolée où deux rechutes inopinées viennent compliquer le problème, alors que l'étiologie toxique paraît certaine à la première manifestation de la maladie.

- 4 syndromes neutropéniques mixtes d'origine toxique,
- 1 neutropénie d'origine septicémique,
- 1 autre observation où on discute du rôle d'une scarlatine ou d'un traitement par les barbituriques,
- 3 splénomégalies seraient le signe d'un hyperplénisme. Cet hypersplénisme est discutable dans une observation à cause de l'aplasie médullaire.
- 3 observations ont été attribuées à la tuberculose.

D. — Etiologies possibles (non retenues dans le démembrement étiologique) : 8 observations (6,5 %).

E. — Il reste 23 observations (19,6 %) absolument idiopathiques.

Au total : la conclusion n'est définitive que dans 78 observations (63,9 %). Dans 36,1 % des cas, il n'est pas possible de retenir l'étiologie invoquée d'une façon certaine.

4° Selon l'évolution :

Sur le plan évolutif, il nous paraît essentiel de distinguer trois éventualités.

A. — Les neutropénies symptomatiques d'une affection maligne déterminée (leucoses, plasmocytoses malignes, lymphogranulomatose) au cours desquelles le décès est dû à l'affection causale : 35 observations : 28,7 %.

B. — Les neutropénies provoquées par le traitement des affections malignes, dont l'évolution est de toute façon fatale et dans lesquelles le rôle de la maladie causale et de la thérapeutique s'intri-

quent : 17 observations : 14,7 %. Dans 3 observations, la thérapeutique accélère l'évolution fatale.

C. — Les syndromes neutropéniques où la neutropénie constitue l'essentiel de la maladie. C'est ici que des évolutions fort différentes peuvent s'observer : On relève dans ce groupe 70 observations (57 %) :

1) *Evolutions mortelles :* 19 (27,1 %)

2 syndromes neutropéniques mixtes d'origine toxique,

1 septicémie,
2 tuberculoses,
6 aplasies médullaires aiguës,
4 pancytopénies d'évolution rapide,
1 neutropénie isolée idiopathique,
3 pancytopénies après une évolution chronique plus ou moins longue.

2) *Guérisons définitives :* 32 (45,7 %)

9 anémies carentielles,
6 neutropénies isolées toxiques,
1 observation où on discute le rôle de la scarlatine,

4 neutropénies « symptômes » au cours de maladies infectieuses,
3 viroses,

1 observation avec splénomégalie,
1 agranulocytose pure idiopathique,
7 neutropénies contingentes diverses.

3) *Evolution vers la chronicité :* 19 (27,1 %)

1 neutropénie pure toxique à rechutes,
5 syndromes neutropéniques mixtes d'origine toxique,

1 aplasie médullaire par ostéomyélosclérose d'origine tuberculeuse,

2 pancytopénies avec splénomégalie,
9 pancytopénies d'évolution chronique,
1 neutropénie isolée idiopathique.

Donc, dans le groupe C, on compte approximativement :

1/4 d'évolutions mortelles rapides,
1/2 de guérisons définitives,
1/4 d'évolutions chroniques laissant des malades extrêmement fragiles du point de vue sanguin.

DEUXIEME PARTIE

LES NEUTROPENIES

ETUDE ETIOLOGIQUE, CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

A PROPOS DE NOS 122 OBSERVATIONS

PRESENTATION DU TRAVAIL

Nous envisagerons notre étude en abordant successivement :

Chapitre premier : **Les neutropénies secondaires ou symptomatiques :**

A. — *Neutropénies et hémopathies :*

1. Au cours des leucoses aiguës,
2. Au cours des leucoses lymphoïdes chroniques,
3. Au cours de la maladie de Kahler,
4. Au cours de la maladie de Hodgkin,
5. Au cours des métastases médullaires et des sarcomes médullaires,
6. Au cours des anémies carentielles.

B. — *Neutropénies d'origine toxique :*

1. Myéloses aplasiques par rayons X et antimitotiques,
2. Neutropénies d'origine toxique diverses.

C. — *Les neutropénies d'origine infectieuse.*

D. — *Les neutropénies par hypersplénisme.*

Chapitre II : **Les neutropénies idiopathiques :**

A. — *Etude clinique :*

1. Les neutropénies associées à une atteinte des autres lignées :
   - aplasies médullaires,
   - pancytopénies ;

2. Neutropénies isolées idiopathiques : agranulocytoses :
   - Maladie de Schultz,
   - Agranulocytoses chroniques.

B. — *Discussions physiopathologiques : les neutropénies essentielles existent-elles?*

Chapitre premier

NEUTROPENIES SECONDAIRES OU SYMPTOMATIQUES

A. — NEUTROPENIES ET HEMOPATHIES.

Pour reprendre le mot d'Aubertin « il peut sembler paradoxal *a priori* que l'aplasie du système granulocytaire puisse s'associer à des états « lymphadéniques ». Mais il s'agit en fait de prolifération métaplasique et celle-ci se fait aux dépens des lignées normales. L'exemple type est celui de la leucose aiguë.

1° Neutropénies et leucoses aigues

- Le processus leucosique est fait de deux éléments essentiels :

— d'une part le processus de prolifération leucoblastique dans les organes hématopoïétiques ;

— d'autre part une sidération de la myélopoïese qui entraîne un syndrome anémique clinique et hématologique, un syndrome hémorragique avec thrombopénie, un syndrome buccal et infectieux dû à la granulopénie. Ce dernier syndrome est souvent superposable à celui de l'agranulocytose pure décrite par Schultz. Il faut considérer le chiffre absolu des polynucléaires : la neutropénie peut en effet accompagner indifféremment une leucocytose ou une leucopénie.

A. **Envisageons une première éventualité facile :**

Devant le syndrome clinique qui est évocateur soit

d'une leucose, soit d'une agranulocytose, on fait un hémogramme. Il montre à la fois une leucoblastose sanguine et une neutropénie.

Par exemple, *observation n°* 5 (62-1596).

M. D..., 71 ans, est hospitalisé à la suite d'une asthénie qui fait découvrir des polyadénopathies, une ulcération au niveau de l'amygdale gauche, des lésions cutanées violacées, nécrotiques en leur centre. Il y a de plus une hépato-splénomégalie. L'hémogramme fait d'emblée découvrir une leucose aiguë :

Hématies	3 100 000	Poly.neutro.	18
Leucocytes	3 000	Lymphocytes	22
Plaquettes	6 200	Monocytes	4
		Myélo.neutro.	1
		Métamyélo.neutro.	2
		Leucoblastes	53

Le myélogramme montre 85,4 % de myéloblastes.

Mais la neutropénie n'est pas toujours apparente au début. Elle apparaît parfois au moment où on obtient une disparition momentanée de la leucoblastose sanguine.

Exemple : *observation n°* 20 (61-1147)

La maladie de M^me^ H..., 30 ans, commence en octobre 1960 par des douleurs au niveau du sternum et des épaules, s'étendant en novembre aux genoux et s'accompagnant de vomissements fréquents et d'asthénie. Le 1^er^ décembre, on fait un hémogramme :

Hématies	2 300 000	Poly.neutro.	25 %
Leucocytes	15 000	Lymphocytes	32,5 %
		Monocytes	3,5 %
		Myélo.neutro.	1,5 %
		Prolymphocytes ...	18,5 %
		Lymphoblastes	15 %
		Normoblastes	4 %

Le myélogramme vient confirmer le diagnostic de leucose aiguë lymphoblastique.

M^me^ H..., reçoit :

— 6 comprimés par jour de chloraminophène pendant le mois de décembre ;
— puis 6 comprimés de Purinéthol en janvier, février, mars ;
— des sels d'or, de l'hydrocortisone et des transfusions de purée globulaire jusqu'à la fin février.

En mars 1961, l'état général est bon, il n'y a plus de douleurs osseuses et surtout l'hémogramme est parfait :

Hématies	4 200 000	Poly.neutro.	54
Leucocytes	6 600	Poly.éosino.	3
		Lymphocytes	40
		Monocytes	4

En avril, les douleurs réapparaissent aux genoux mais l'hémogramme n'a pas changé.

En juillet 1961, une baisse de l'état général fait craindre une rechute mais l'hémogramme ne varie pas.

En août, les douleurs aux genoux sont intenses, la malade est hospitalisée. Les articulations ne sont pas modifiées à l'examen. On ne trouve qu'une splénomégalie légère à la percussion. Les radiographies osseuses sont normales. L'hémogramme :

Hématies	2 200 000	Poly.neutro. ...	18 (2016/mm³)
Leucocytes	11 200	Grands lympho.	6
		Petits lympho. .	30
		Monocytes	10
		Lymphoblastes.	36

Sous traitement : Solumédrol puis Hydrocortisone, on assiste à la disparition de la leucoblastose et à l'apparition d'une leuconeutropénie :

Hématies	4 700 000	Poly.neutro. ...	57 (1140/mm³)
Leucocytes	2 000	Poly.éosino ...	2
		Petits lympho. .	22
		Grands lympho.	18
		Monocytes	1
		Lymphoblastes.	0

On laisse sortir la malade en lui demandant de poursuivre Delta-Cortisone et Vitamine B 12 à domicile.

Une nouvelle poussée en janvier 1962 avec leucocytose et lymphoblastose emportera la malade.

Conclusion : On pourrait accuser les traitements faits de janvier à mars de l'apparition de la neutropénie. Ils ont probablement fragilisé la moelle. Mais, il faut attendre 5 mois d'évolution favorable où la malade n'a subi aucun traitement pour voir apparaître la leuconeutropénie. Celle-ci apparaît bien au moment où disparaît la lymphoblastose.

B. **Deuxième éventualité :**

On a une leuconeutropénie (une pancytopénie en fait) sans leucoblastose sanguine. Mais le médullogramme permet de porter le diagnostic de leucose aiguë :

Observation n° 26 (59-880).

M^me^ A..., 42 ans, est hospitalisée pour un « syndrome agranulocytaire avec anémie ». Elle est asthénique, fébrile. Il n'y

a ni adénopathies cliniques ni hépatosplénomégalie. L'hémogramme montre une pancytopénie :

Hématies	1 500 000	Poly.neutro.	12
Leucocytes	2 000	Petits lympho.	62
Plaquettes	21 000	Grands lympho.	22
		Monocytes	2
		Plasmocytes	2

La moelle montre 86,4 % de paramyéloblastes.

C. **Troisième éventualité :**

On a toujours une neutropénie ou pancytopénie sans leucoblastose sanguine. Le myélogramme montre une moelle désertique. C'est alors que se pose le problème soit d'une aplasie médullaire, soit d'une cryptoleucose.

1. — Le processus leucosique peut très bien ne pas être entièrement généralisé, d'où la règle de recommencer les ponctions en d'autres points du squelette :

Observation n° 27 (63-1679).

M. B..., 25 ans, est hospitalisé à Montauban pour des troubles digestifs avec température. Un traitement par le chloramphénicol n'amène qu'une chute très légère de la température. On pratique alors un hémogramme qui montre une pancytopénie :

Hématies	3 800 000	Poly.neutro.	12
Leucocytes	1 300	Lymphocytes	86
Plaquettes	90 000	Monocytes	2

Un traitement par la Delta-Cortisone n'amène aucune amélioration. Un myélogramme montre une moelle déserte. On est donc en droit de penser à une aplasie médullaire, peut-être aggravée par le chloramphénicol.

M. B..., est alors dirigé dans le service. Il est amaigri. On note une splénomégalie. Pas d'adénomégalie, ni de signes hémorragiques. L'hémogramme confirme le précédent. Le myélogramme permet de porter le diagnostic de leucose aiguë avec 83 % de myéloblastes.

2. — Le diagnostic d'aplasie médullaire ne doit être porté qu'avec la plus grande prudence. Le processus leucosique peut en effet se révéler très tard :

Observation n° 28 (59-1513).

En septembre 1959, M. F..., 45 ans, voit progressivement

apparaître une asthénie, de la dyspnée, des palpitations, une pâleur croissante, une rate percutable et une pancytopénie.

Le 14 octobre, M. F..., est adressé dans le Service. Il est asthénique, amaigri, pâle. Il n'y a pas d'adénopathies palpables mais une légère splénomégalie. La température est à 38°5. Il n'y a rien à signaler par ailleurs. La cuti-réaction et l'intradermoréaction à la tuberculine sont négatives. L'hémogramme confirme la pancytopénie :

Hématies	1 700 000	Poly.neutro.	19
Leucocytes	2 000	Petits lympho.	59
Plaquettes	68 000	Grands lympho.	10
Réticulocytes	0,1 %	Monocytes	5
		Cellules nucléolées	3
		Cellules mononucléées jeunes	4

Vitesse de sédimentation : 160/168.

On ne retrouve pas de moelle sur deux prélèvements sternaux. La biopsie au niveau du grand trochanter donne le diagnostic d'« aplasie médullaire complète : de larges mailles adipeuses sont dépourvues de cellules hématopoïétiques et ne contiennent que des éléments réticulaires très rares. Les lamelles osseuses examinées autour des espaces médullaires sont sans caractère pathologique ».

Les hémocultures restent stériles.

Sur les radiographies osseuses, pas d'image ostéolytique.

Donc, cette aplasie globale paraît essentielle.

Le traitement par la Delta-Cortisone amène d'abord une amélioration progressive de la pancytopénie et le 9 novembre :

Hématies	4 000 000	Poly.neutro.	46
Leucocytes	9 300	Petits lympho.	32
		Grands lympho.	8
		Monocytes	8
		Myélocytes	1
		Cellules nucléolées	1
		Cellules hyper-basophiles..	1

Vitesse de sédimentation : 24/120.

La présence de cellules jeunes posait le problème, soit d'une réaction leucemoïde favorable, soit au contraire d'un processus leucosique levant le masque.

Subitement, une aggravation de l'état général et de l'hémogramme allaient suivre cette amélioration, et le 16 novembre :

Hématies	2 100 000	Poly.neutro.	27
Leucocytes	3 400	Poly.éosino.	1
		Petits lympho.	21
		Grands lympho.	17
		Myéloneutro	4
		Monocytes	15
		Métamyéloneutro	4
		Cellules nucléolées	2
		Cellules mononuclées atypiques jeunes	6

Il doit continuer à domicile la Delta-Cortisone à la dose de 50 mg par jour avec du Rimifon et un traitement symptômatique.

On conclut de la façon suivante : « Aplasie médullaire avec anémie intense, neutropénie et thrombopénie marquées sans signes d'atteinte splénoganglionnaire, ni troubles hémorragiques. Il faut réserver le pronostic et évoquer une aplasie préleucosique ».

M. F... revient en février 1960, soit cinq mois après le début de l'évolution ; il est pâle asthénique, fébrile et présente des épistaxis. La rate est percutable, il n'y a pas d'adénopathies. Le processus leucosique lève le masque avec un hémogramme complètement différent des précédents :

Hématies	1 500 000	Leucoblastes	85 %
Leucocytes	96 000		

Le décès survient quelques jours après par hémorragie méningée.

2. Neutropénie et leucose lymphoide chronique

La prolifération des cellules lymphoïdes peut s'accompagner de neutropénie.

Parfois la lymphocytose est nette, mais il y a neutropénie absolue. Le diagnostic est soupçonné dès l'hémogramme.

Observation n° 30 (60-1002).

M. M..., 52 ans, présente d'abord des adénopathies sous-maxillaires. Progressivement s'installe une asthénie. On fait un hémogramme qui montre une grande lymphocytose s'accompagnant d'anémie et de neutropénie.

Le malade entre dans le Service, on retrouve les adéno-

pathies sous-maxillaires et inguinales, la rate est percutable. L'hémogramme confirme le précédent avec :

Hématies	3 300 000	Poly.neutro. ..	1 % (242/mm³)
Leucocytes	24 200	Prolymphocytes	9
		Petits lympho.	84
		Grands lympho.	5
		Monocytes ...	1

Le myélogramme montre 70 % de lymphocytes. On est donc en présence d'une leucose lymphoïde chronique.

Il peut arriver que l'hémogramme ne montre qu'une pancytopénie. C'est le myélogramme qui permet de porter le diagnostic.

Observation n° 31 (62-5).

M. G..., 69 ans, est hospitalisé pour un syndrome anémique, une splénomégalie et des adénopathies inguinales.

L'hémogramme montre une pancytopénie :

Hématies	1 900 000	Poly.neutro.	11
Leucocytes	1 800	Lymphocytes	71
Plaquettes	68 000	Monocytes	13

Le myélogramme montre :

— 96,2 % de lymphocytes ;
— 0,2 % de lymphoblastes.

3° Neutropénie et maladie de Kahler

La prolifération des plasmocytes anormaux, de même que la prolifération leucoblastique peut s'accompagner d'un déficit des lignées normales. Comme dans les leucoses, deux éventualités peuvent se présenter.

Dans la première, c'est devant une pancytopénie qu'on sera amené à porter le diagnostic de maladie de Kahler.

Observation n° 32 (61-938).

(On peut se rapporter à la publication du Professeur J. Gadrat et coll. [34].)

M. L..., 46 ans, est hospitalisé pour un épistaxis et un syndrome anémique.

A l'entrée dans le Service, l'état général est satisfaisant. M. L..., n'accuse aucun trouble fonctionnel. La pâleur est modérée ; on note une hépatosplénomégalie et la rate est très large-

ment percutable et palpable. Il n'existe pas d'adénopathies. Par contre, on note un très fin purpura pétéchial limité aux membres inférieurs. Par ailleurs, l'examen clinique ne montre rien de particulier.

L'hémogramme montre une pancytopénie :

Hématies	2 800 000	Poly.neutro.	54 %
Leucocytes	2 200	Poly.éosino.	1 %
Plaquettes	27 000	Poly.baso.	1 %
		Lymphocytes	32 %
		Monocytes	12 %

Le bilan protidique est perturbé avec :
— sédimentation globulaire : 138/144 ;
— protides totaux : 87 g/litre ;
— l'électrophorèse montre une hyper-gamma-globulinémie bêta considérable (55,4 %).

Le myélogramme montre une moelle riche contenant :
— éléments granuleux ..... 28,6 %
— éléments hyalins ..... 12,8 %
— érythroblastes ..... 13 %
— et 45,6 % des cellules atypiques à rapport nucléocytoplasmique faible présentant souvent des nucléoles monstrueux et un cytoplasme basophile sans granulations : histioblastes à tendance plasmocytaire ?

L'immunoélectrophorèse viendra par la suite confirmer le diagnostic de maladie de Kahler en montrant une globuline anormale de mobilité bêta et d'antigénicité gamma partielle et bêta 2.A.

Dans la deuxième éventualité, la neutropénie apparaît au cours de l'évolution d'une maladie de Kahler déjà connue.

Observation n° 33 (59-1023).

M. R..., 64 ans, est hospitalisé une première fois. Le diagnostic de maladie de Kahler est porté de façon indiscutable tant sur le plan clinique que sur les plans radiologiques et biologiques. Sur le plan hématologique, on note un syndrome anémique mais l'équilibre leucocytaire est satisfaisant. La moelle est pauvre sur le prélèvement avec 39 % de plasmocytes et 1 % de plasmoblastes.

C'est au cours d'une nouvelle hospitalisation, quelques mois après qu'on constatera l'apparition d'une neutropénie :

Hématies	1 500 000	Poly.neutro.	30 %
Leucocytes	2 600	Poly.éosino.	1 %
		Petits lympho.	35
		Grands lympho.	19
		Monocytes	4

4° Neutropénie et maladie de Hodgkin

La neutropénie dans la maladie de Hodgkin est classiquement le fait de formes aiguës fébriles. Celles-ci se caractérisent par la dissémination du processus lymphogranulomateux dans la moelle osseuse et dans de très nombreux viscères (très souvent il s'agit de formes avec adénopathies médiastinales). Les signes hématologiques s'écartent entièrement de ce que l'on observe dans les formes chroniques où l'on note le plus souvent une leucocytose avec lymphopénie. Dans les formes fébriles au contraire la leucopénie est de règle avec neutropénie modérée, de même que l'anémie et la thrombopénie. Le myélogramme donne rarement l'explication de cette pancytopénie. Par contre, la biopsie de la moelle osseuse peut dans certains cas montrer l'importante du granulome, de la macrophagie et de la fibrose qui détruisent la moelle qui paraît déshabitée (Marchal et Duhamel [41]).

Notre statistique ne nous donne qu'un seul cas de maladie de Hodgkin, probablement parce que nous avons admis comme critère de la neutropénie un chiffre assez bas, inférieur ou égal à 1 500 polyneutro par mm^3.

Observation n° 35 (61-1300).

M. C..., 65 ans, est hospitalisé pour un état fébrile évoluant depuis plusieurs jours sans cause décelable.

A l'entrée dans le Service, la fièvre a une allure ondulante, désarticulée. La rate est percutable. On note une adénopathie sus-claviculaire droite. Il n'y a pas de signes hémorragiques cutanés ou muqueux. Le foie paraît normal. Le reste de l'examen clinique ne montre rien d'anormal.

L'hémogramme montre une anémie et une leucopénie :

Hématies	3 400 000	Poly.neutro.	53 %
Leucocytes	2 600	Petits lympho.	17 %
		Grands lympho.	15 %
		Monocytes	15 %

La vitesse de sédimentation est très accélérée à 80/120.

L'intradermoréaction à la tuberculine est négative malgré des antécédents bacillaires (séquelles radiologiques calcifiées).

Le myélogramme est assez bien équilibré en dehors d'une réaction normoblastique modérée.

L'adénogramme et la biopsie ganglionnaire permettent de porter le diagnostic de maladie de Hodgkin.

Conclusion : Il s'agit effectivement d'une forme aiguë de la maladie.

5° Neutropénie et cancers de la moelle osseuse

Nous évoquerons deux problèmes où l'infiltration médullaire par un processus néoplasique peut être rendue responsable de la neutropénie, celui des sarcomes médullaires et celui des métastases médullaires.

Nous n'avons pas d'exemple de neutropénie au cours de sarcomes médullaires probablement encore à cause de notre exigence sur le critère numérique de la neutropénie.

A propos des métastases médullaires, nous avons une observation où le rôle de la dissémination d'un cancer de la prostate paraît possible.

Observation n° 96 (61-895).

M. B..., 75 ans, se plaint depuis un an d'un léger amaigrissement et depuis un mois d'une anorexie très intense qui s'accompagne d'une grande pâleur.

A l'entrée, on note un purpura pétéchial d'apparition récente. On ne retrouve pas d'adénopathies, la rate est percutable. L'hémogramme met en évidence une pancytopénie intense.

Hématies	1 600 000	Poly.neutro.	17
Leucocytes	900	Myélo.neutro.	1
Plaquettes	16 000	Poly.éosino.	1
		Petits lympho.	61
		Grands lympho.	20
		Monoblastes	1

La ponction médullaire pratiquée à deux reprises ne ramène pas de suc.

A la recherche d'une étiologie, on retrouve une image osseuse sur la branche ischiopubienne faite d'une condensation évoquant une métastase d'un cancer de la prostate. Pourtant, au toucher rectal, la prostate paraît normale et les phosphates sont normales :

— phosphatases acides : 0,5 U.B.

— phosphatases alcalines : 1,5 U.P.

L'évolution mortelle, très rapide, de la maladie nous empêchera de pousser plus loin les investigations, en particulier de faire une biopsie de la moelle osseuse. La nécropsie ne pourra pas être pratiquée. C'est pour ces raisons que nous avons classé cette observation dans le groupe des aplasies idiopathiques.

Observation n° 54 (63-229).

Mme C..., 58 ans, est soignée pour une leucose myéloïde chronique.

Elle reçoit du Misulban pendant plusieurs mois. Au bout d'un certain temps, elle est hospitalisée pour une pancytopénie avec moelle pauvre. Le rôle du Misulban paraît certain. Mais, au cours d'un bilan, les radiographies osseuses montrent une image claire, arrondie, à la partie supéro-interne du col fémoral gauche. A la rectoscopie, on découvre un aspect congestif de la muqueuse et à 13 cm de la marge, une tumeur végétante et saignante. La biopsie montre qu'il s'agit d'un adénocarcinome mucosécrétant.

Quel rôle a pu jouer la métastase osseuse dans le développement de la pancytopénie ?

Jusqu'ici nous avons considéré des syndromes neutropéniques et pancytopéniques symptomatiques d'une affection maligne de la moelle hématogène. Le processus malin, prolifératif, semble étouffer la multiplication des cellules normales. Mais on peut constater des neutropénies au cours d'hémopathies bénignes. On ne connaît pas de neutropénies dues à une carence spécifique d'un métabolite des polynucléaires mais la constatation d'une neutropénie est fréquente au cours des anémies carentielles.

6° Neutropénies et anémies carentielles

Bien entendu, nous éliminons de ce cadre les neutropénies associées à une anémie aplasique au cours d'un processus commun. Nous ne considérons que les neutropénies accompagnant une anémie carentielle et guérissant avec elle par le traitement approprié de l'anémie.

Nous considérerons successivement :

— les anémies mégaloblastiques,

— les anémies ferriprives.

a) **Neutropénie au cours des anémies mégaloblastiques :**

Dans la maladie de Biermer, la neutropénie est constante mais elle est rarement importante (et inférieure au taux de 1 500 polyneutro par mm^3). Elle ne présente aucune gravité par elle-même et ne donne pas en principe lieu à des manifestations cliniques correspondant au déficit de la lignée granuleuse.

Cependant elle présente un intérêt primordial :

— dans le diagnostic de certaines formes de la maladie de Biermer décapitées par un traitement intempestif par la vitamine B 12 précédant le myélogramme (on sait que la mégaloblastose médullaire disparaît très rapidement dès que le traitement spécifique est commencé) ;

— c'est aussi un test de guérison : le chiffre des polynucléaires étant le dernier élément du syndrome à redevenir normal.

Observation n° 36 (59-1294).

Au bout d'une longue période d'asthénie, Mme B..., 56 ans, présente des vomissements matinaux. On la traite par des injections de bromure de sodium, mais bientôt apparaissent des hématémèses quotidiennes. L'hémogramme montre d'abord une anémie intense qui est traitée par des transfusions. L'anémie remonte légèrement mais apparaît une neutropénie avec 2 600 leucocytes dont 38 % de poly.neutro.

La malade est alors adressée dans le Service. Elle est pâle, asthénique, présentant les petits signes de l'anémie. L'anorexie est totale, les vomissements quotidiens ramènent du sang noirâtre. On note une légère splénomégalie. Il n'y a pas d'adénopathies. Quelques ecchymoses discrètes mais pas de purpura. L'hémogramme est très perturbé :

Hématies	1 200 000	Poly.neutro	56
Leucocytes	1 300	Poly.éosino.	1
Valeur globulaire	0,96	Poly.baso.	2
		Petits lympho.	18
		Grands lympho.	9
Réticulocytes	2 %	Monocytes	10

La moelle permet de porter un diagnostic :

Série granulocytaire	37,8 %
Série hyaline	3,2 %
Normoblastes	3 %
Promégaloblastes	24,6 %
Mégaloblastes basophiles	9,6 %
Mégaloblastes polychromatophiles	13,2 %
Mégaloblastes acidophiles	8,4 %

Mégacaryocytes normaux.

Mais, la courbe de Price-Jones est normale de même que le profil érythrocytaire. L'anémie n'est pas hyperchrome mais cette malade a présenté de nombreuses hématémèses. Le chimisme gastrique montre une achylie. Le test à la Vitamine B12 fait passer le taux des réticulocytes de 2 % à 50 %. La radiographie et la gastroscopie mettent en évidence une gastrite atrophique. La guérison sera parfaite, l'équilibre leucocytaire se rétablissant en même temps que le taux des hématies.

b) **Neutropénie et anémies ferriprives :**

La neutropénie est contingente et en général peu importante par elle-même. Ce qui nous permet d'affirmer qu'elle dépend de la carence martiale et sa guérison par les dérivés ferreux.

Observation n° 42 (60-1488)

Mme D..., 37 ans, ne présente pas d'antécédents notables. En janvier 1960, elle présente un syndrome grippal avec signes intestinaux. On note en même temps une pâleur ce qui amène à pratiquer des radiographies digestives. Celles-ci ne montrent pas d'image anormale.

En septembre 1960, après une période d'hypoménorrhée, on note une aménorrhée avec reprise de la pâleur. L'hémogramme met en évidence une anémie hypochrome. L'équilibre leucocytaire est d'abord normal.

En novembre, elle entre dans le Service. La pâleur est intense. Du point de vue fonctionnel, la malade se plaint d'asthénie et de dyspnée, de troubles digestifs à type de ballonnements et de nausées post-prandiaux, d'acroparesthésies nocturnes. La rate est légèrement percutable alors que le foie et les ganglions paraissent normaux. Il y a quelques pétéchies sur le voile du palais et la face interne des joues ; elles s'accompagnent de gingivorragies spontanées nocturnes. L'hémogramme montre une pancytopénie avec anémie hypochrome :

Hématies	1 600 000	Poly.neutro.	47 %
Leucocytes	2 400	Lymphocytes	44 %
Plaquettes	37 500	Moyens monos	20 %
Valeur globulaire	0,8	Monocytes	7 %

Le fer sérique est très abaissé : 12 gammas.

Réticulocytes : 0,5 %.

Vitesse de sédimentation : 15 mm en 1 heure.

Le transit gastroduodénal ne montre pas de hernie hiatale mais une gastrite fundique authentifiée à la gastroscopie. En même temps, on note une hypochlorhydrie.

On peut conclure à une anémie hypochrome due à une gastrite hypochlorydrique. Cette anémie s'accompagne de neutrophénie et de thrombopénie.

On fait trois transfusions de globules déplasmatisés et un traitement martial. On obtient une amélioration clinique nette et l'hémogramme est très satisfaisant à la sortie.

B. — NEUTROPENIES D'ORIGINE TOXIQUE

Le problème des neutropénies et agranulocytoses toxiques et médicamenteuses est celui qui mérite le plus d'attention. Avant d'aller plus loin, il faut opposer deux problèmes très différents, du moins à l'égard des préoccupations cliniques.

1. — Les neutropénies par myélose aplasique à la suite de thérapeutiques cytolytiques ou cytostatiques ;

2. — Les neutropénies toxiques, qui posent surtout des problèmes de diagnostic étiologique.

1° Les neutropénies par myélose aplasique due aux rayons X et aux antimitotiques

La myélose est due à l'action directe du toxique sur la moelle. Cette action s'étend en général à plusieurs lignées. Il s'agit des médications à visée cytolytique ou cytostatique et tous les sujets ainsi traités sont atteints de cytopénie si la dose est suffisante. C'est ce que Jean Bernard appelle « les cytopénies attendues » (12). La prédisposition individuelle, si elle existe, n'intervient que pour une part minime dans le déterminisme de la myélose.

Du point de vue clinique, le problème n'est pas tant de faire un diagnostic étiologique que d'établir une surveillance très sévère chez de tels malades.

Le médications sont celles employées dans le traitement des cancers et des hémopathies malignes prolifératives. Elles sont utilisées dans un but destructeur et ne sont donc employées que lorsque le pronostic est certain. Il ne faut donc pas s'étonner de leur action sur les organes hématopoïétiques qui dépasse parfois le but proposé.

A. Radiations ionisantes (Rayons X, rayonnements gammas, rayonnements de particules)

Elles sont très toxiques pour les organes hématopoïétiques. On sait par les études expérimentales que le noyau est beaucoup plus sensible pendant la mitose. Il ne faut donc pas s'étonner que les cellules jeunes, en voie de multiplication des organes hématopoïétiques soient les premières touchées. On a remarqué aussi expérimentalement et au cours des observations cliniques que la lignée lymphocytaire est plus sensible et est atteinte plus précocement que les lignées médullaires.

L'effet des radiations sur les cellules sanguines est directement fonction de la quantité de rayonnement reçue. Telle dose qui sera mortelle parce que reçue en un court laps de temps a toutes les chances d'être inoffensive si elle est étalée sur quelques dizaines d'années. Aux doses thérapeutiques il faudra se méfier cependant d'une part certaine de sensibilité individuelle.

Observation n° 46 (59-1185)

M. R..., 63 ans, est connu dans le Service pour une maladie de Hodgkin qui pendant longtemps réagit bien au traitement par la Delta-Cortisone. Son hémogramme variait autour de :

— 3 500 000 à 4 000 000 d'hématies,

— 3 000 à 4 000 leucocytes,

— 75 à 85 % de polyneutro.

Devant l'augmentation des adénopathies, on est amené à faire de la radiothérapie (2 400 r. répartis en huit séances quotidiennes). On assiste alors à l'apparition d'un purpura du 16 au 24 novembre et à la chute progressive des lymphocytes puis des lignées médullaires :

— le 29 décembre :

Hématies	4 200 000	Poly.neutro.	90 %
Leucocytes	1 000		

— le 3 janvier :

Hématies	3 600 000	Poly.neutro.	2 %
Leucocytes	1 400		
Plaquettes	48 000		

Le malade décédait peu après.

Conclusion : Remarquons la lymphopénie plus précoce et surtout la grande sensibilité de ce malade qui n'avait jamais reçu auparavant de traitement radiothérapique ou par les antimitotiques.

Observation n° 45 (58-683).

Mme N..., 32 ans, est soignée pour une maladie de Hodgkin. En mars 1956, elle présente une importante réaction ganglionnaire. La radiothérapie, bien supportée, fait passer le taux des leucocytes de 14 000 à 6 500. En juillet puis en août, elle reçoit deux séries de 10 jours de traitement par le T.E.M. ce qui entraîne, malgré l'association de cortancyl, une pancytopénie qui ne sera que transitoire. En janvier et février 1958, elle reçoit pendant deux mois 6 comprimés par jour de chloraminophène. En mars, la malade allait bien mais un zona vient compliquer le problème. On avait alors :

Hématies	3 400 000	
Leucocytes	3 000	
Poly.neutro.	62	%

En juin 1958, apparaît une paraplégie spasmodique due à un tassement cunéiforme de la cinquième vertèbre dorsale. L'hémogramme est tel qu'on décide de faire de la radiothérapie.

Hématies	3 800 000	
Leucocytes	6 800	
Poly.neutro.	91	%

On fait 2 500 r. en 11 jours. Ce qui entraîne une amélioration considérable de la paraplégie. On assiste à une légère lymphopénie mais les lignées médullaires semblent avoir résisté:

Hématies	4 300 000	
Leucocytes	5 000	
Poly.neutro.	93	%

Le mois suivant, la malade présente des poussées fébriles. En septembre, l'hémogramme est perturbé :

Hématies	3 000 000	
Leucocytes	2 800	
Poly.neutro.	70	%

Un traitement par la Delta-Cortisone et les transfusions sanguines, entraîne une amélioration clinique et hématologique notable puisqu'en octobre on obtient :

Hématies	4 800 000
Leucocytes	10 000
Poly.neutro.	90 %

Mais, en janvier 1959, la malade est réhospitalisée avec une température à 40°, des ulcérations au niveau des muqueuses palpébrales et labiales, un purpura généralisé et l'hémogramme suivant :

Hématies	1 000 000	Poly.neutro.	80
Leucocytes	900	Lymphocytes	12
Plaquettes	30 000	Moyens monos	8

Le décès surviendra peu après.

Conclusion :

La première cure de radiothérapie montre une bonne résistance individuelle, si on compare avec l'observation précédente. Mais, cette malade a acquis une sensibilité aggravée par les traitements antimitotiques (pourtant eux-mêmes bien tolérés). La deuxième cure de radiothérapie lui aura été fatale malgré les résultats obtenus dans l'immédiat et une évolution hésitante.

Quant aux doses très étalées dans les temps, on en a de nombreux exemples dans la surveillance des manipulateurs de radiologie. Ces observations n'entrent pas dans notre statistique car, du fait de la surveillance régulière de ce personnel, on peut les écarter dès une cote d'alarme bien supérieure au taux de 1 500 par mm^3.

B. Les médicaments employés dans les traitements des hémopathies malignes et des cancers

Ils ont une action commune et très voisine de celle des radiations ionisantes qui est l'inhibition des mitoses (« antimitotiques »), soit par destruction des nucléoprotéines (« agents alcoylants »), soit par inhibition de leur synthèse (« antimétabolites »).

Il est essentiel d'en connaître la liste :

1° *Antimitotiques :*

A. — Poisons du fuseau :

— dérivés de la Colchicine :
- désacetyl-méthyl-colchicine,
- désacetyl-thio-colchicine ;

— extraits de la pervenche :
- vincaleucoblastine.

B. — Agents alcoylants : dénaturent ou précipitent les acides désoxyribonucléïques.

1) Moutardes : dérivés à groupement chloro-éthyle :
- Cyclophosphamide (Endoxan - Cytoxan),
- Moutarde au mannitol (Degranol),
- Sarcolysine,
- Chloraminophène,
- Uracil mustard (Dopan),
- Asaline, etc.

2) Dérivés à groupement éthylène-imine :
- Tétramine (T.E.M.),
- Tepa et Thiotepa.

3) Dérivés à groupement éthylène-imine-quinone (sont aussi des poisons du fuseau par la quinone) :
- Trénimon
- E 39 (6870 R.P.)

4) Esters sulfoniques,
- Busulfan (Misulban).

5) Dérivés époxydes : ,
- diépoxy-pipérazine.

2° *Antimétabolites :*

A. — Antifoliques :
- Aminoptérine,
- Améthoptérine ou Méthothrexate.

B. — Antipurines :

- 6. mercaptopurine (Purinéthol),
- chloro-6-purine,
- thioguanine,
- thioguanosine,
- 8-azaguanine.

C. — Antipyrimidines :

- Fluoro-5-uracile,
- Fluoro-5-desoxyuridine et Iodo-5-desoxyuridine,
- Ethylcarbamate (Uréthane).

Beaucoup d'entre eux ont été abandonnés pour leur trop grande facilité à provoquer des aplasies médullaires. Les plus employés à l'heure actuelle sont le Misulban, le chloraminophène et l'Endoxan. La toxicité est non seulement fonction du médicament employé, mais encore de la sensibilité individuelle. Ceci peut s'illustrer par les réactions diverses que nous avons pu observer chez nos malades.

Observation n° 49 (59-793).

Mme B..., 47 ans, est soignée pour une leucose myéloïde chronique. La quatrième cure de Misulban est suivie d'une pancytopénie :

Hématies	1 000 000	Poly.neutro.	48
Leucocytes	2 000	Petits lympho.	34
Plaquettes	30 000	Grands lympho.	2
		Monocytes	4
		Myélo.neutro.	4
		Normoblastes	20 %

Cet état ne dure pas puisqu'on mois après on a :

Hématies	5 000 000
Leucocytes	13 000

et la malade présente une rémission satisfaisante.

Observation n° 50 (62-1558).

M. B..., 74 ans, présente une leucose myéloïde avec :

Hématies	3 200 000	
Leucocytes	121 000	— (et myélémie)
Plaquettes	30 000	

— De mai à août 1962, il est traité par le Misulban.

— En août, il est hospitalisé avec l'hémogramme suivant :

Hématies	3 600 000	Poly.neutro.	17
Leucocytes	2 000	Poly.éosino.	3
		Petits lympho.	53
		Grands lympho.	11
		Monocytes	11
		Cellules hyper-basophiles..	3

La clinique laisse souponner une transformation aiguë. Cette impression est confirmée par le myélogramme qui montre 24 % de « cellules souches indifférenciées » et un hiatus leucémique typique.

On arrête bien entendu le Misulban et on met en œuvre un traitement avec transfusions sanguines et Delta-Cortisone, 60 mg par jour.

L'hémogramme se normalise en quelques jours :

Hématies	4 000 000	Poly.neutro.	53
Leucocytes	3 800	Petits lympho.	40
		Grands lympho.	3
		Monocytes	4

Vitesse de sédimentation : 23/46.

Un nouveau myélogramme montrera la disparition des cellules souches. Pendant plusieurs mois, on ne retrouvera ni la leucoblastose, ni la neutropénie.

Observation n° 51 (61-230).

Cette observation est à peu près superposable à la précédente ; la poussée leucoblastique est annoncée par une basophilie à 17 %. Mais, cette poussée emportera le malade.

A propos de ces deux observations, on peut discuter des rôles respectifs du Misulban et de la poussée aiguë dans le déterminisme de la pancytopénie. Il est possible que le Misulban joue un rôle dans la pancytopénie. Ces formes anémiques de leucose myéloïde posent toujours des problèmes de diagnostic délicats : on se pose la question d'une évolution subaiguë ou d'une transformation myéloblastique imminente. Il est de règle dans le service de préférer le Misulban à la radiothérapie en pensant qu'on a moins de chances ainsi de précipiter la transformation myéloblastique.

Dans l'observation suivante le décès semble directement provoqué par l'aplasie médullaire résultant d'un traitement par l'Endoxan.

Observation n° 58 (62-1535).

M. M..., 38 ans, est suivi pour un épithélioma bronchique découvert en août 1962. Du 19 décembre au 9 janvier 1963, il reoit 100 mg puis 200 mg par jour d'Endoxan. Ce traitement est donné sous surveillance hématologique, associé à la Delta-Cortisone, aux androgènes, aux transfusions sanguines.

Ce traitement semble bien supporté au début, mais bientôt apparaît une anémie à 2 700 000 qui oblige à arrêter le traitement. Quelques jours après, on note :

Hématies ..... 2 500 000 Poly.neutro. ..... 48 %
Leucocytes 2 500

Ce dernier hémogramme précède de peu le décès par collapsus cardiovasculaire.

En conclusion, le maniement des radiations et des antimitotiques est extrêmement délicat. Du point de vue étiologique on peut se demander quel est le rôle respectif du traitement et de l'affection en cause dans l'apparition des épisodes terminaux. Mais les préoccupations pratiques se borneront surtout à la surveillance hématologique méthodique de ces malades.

Dans le second groupe de neutropénies toxiques que nous allons aborder, le problème est différent. Il est essentiellement d'ordre étiologique.

2° Neutropénies d'origine toxique diverses

Elles posent en effet des problèmes d'ordre étiologique et cela pour plusieurs raisons.

1. — L'étiologie toxique n'est pas toujours évidente. La liste des médicaments susceptibles d'atteindre la lignée granuleuse est extrêmement longue. Cette liste doit être parfaitement établie, d'autant plus qu'il s'agit de médicaments de prescription courante.

2. — Autre problème délicat, dans le cas où on retrouve un médicament suspect à l'interrogatoire, peut-on l'accuser à coup sûr? Est-il responsable ou vient-il aggraver un autre état pathologique? L'intensité des polémiques à propos du chloramphénicol montre bien

l'acuité de ce problème. La diversité des tableaux cliniques constitue une difficulté de plus dans le diagnostic. En effet, les syndromes neutropéniques toxiques peuvent prendre tous les aspects, de l'agranulocytose pure à l'aplasie médullaire, et même simuler un tableau de leucose aiguë comme nous le verrons à propos d'une de nos observations.

3. — Pourtant le diagnostic étiologique est essentiel. Si l'on fait le tour des différents syndromes neutropéniques, on constate que le pronostic d'ensemble est très sombre. Or les traitements symptomatiques permettent de prolonger l'évolution et d'attendre aussi une reprise spontanée de l'hématopoïese. L'espoir de guérison est grand si l'on est capable de supprimer une cause toxique.

Nous allons aborder cette étude de la manière suivante :

— d'abord en présentant une liste aussi complète que possible des médicaments et toxiques divers susceptibles de provoquer un syndrome neutropénique ;

— nous décrirons ensuite les tableaux cliniques en différenciant

- les neutropénies isolées d'origine toxique,
- des syndromes mixtes avec atteinte des autres lignées médullaires.

A. Liste des médicaments et toxiques susceptibles de provoquer un syndrome neutropénique :

1. — Analgésiques et antipyrétiques de prescription courante :

- Phénacétine,
- Antipyrine (ou Phénazone),
- Amidopyrine (ou Pyramidon) dont il faut connaître les synonymes et dérivés : Novamidon, Dipyridine, Aminopyrine, Diméthyl-amino-phényl-diméthyl-pyrazolone, Diméthyl-amino-antipyrine.

2. — La Phénylbutazone,
3. — Les antithyroïdiens :
   - Thiouracile et Propylthiouracile,
   - Carbimazole.
4. — Le Chloramphénicol.
5. — Thiosemicarbazone,
6. — Phénothiazine et ses dérivés comme la Diéthazine.
7. — Les sulfamides :
   - tous les sulfamides antiinfectieux,
   - les antidiabétiques oraux,
   - les diurétiques sulfamidés : acétazolamide, chlorothiazide et ses dérivés.
8. — La Chlorpromazine.
9. — Les arsenicaux organiques tri ou pentavalents moins répandus à l'heure actuelle.
10. — Les anti-convulsivants, dérivés des hydantoïnes et des oxazolidines-diones.
11. — Les barbituriques.
12. — Les sels métalliques, sels d'or, sels de bismuth, diurétiques mercuriels.
13. — Des médicaments divers : antimalariques et quinine, Isoniazide, Procaïne, Benzoate d'œstradiol, Streptomycine.
14. — Toxiques non médicamenteux : le benzol, les insecticides (dérivés du D.D.T. en particulier), les vernis et les teintures de cheveux.

B. **Etude des tableaux cliniques**

L'atteinte de la série granuleuse peut être isolée ou associée.

1. — *Les syndromes agranulocytaires purs d'origine toxique.*

Ils se voient le plus fréquemment au cours d'intoxication par les dérivés du pyramidon, les antithyroïdiens de synthèse et la phénylbutazone.

Nous prendrons pour type de description clinique l'agranulocytose du pyramidon (Jean Bernard [11]) :

— Le tableau clinique est parfaitement superposable à celui de la maladie de Schultz : un syndrome infectieux avec des frissons, des céphalées, des nausées ou vomissements ouvre la scène. Bientôt apparaissent la dysphagie et les lésions buccopharyngées. On peut noter parfois une légère hépatosplénomégalie. Théoriquement, il n'y a pas de suppuration ni d'adénopathies, mais ce n'est pas une règle absolue.

— L'hémogramme montre une neutropénie très accentuée. Globules rouges et plaquettes sont en principe normaux et ne donnent pas lieu à des manifestations cliniques anémiques ou purpuriques.

— Le myélogramme peut présenter différents aspects :

- dans quelques cas la moelle paraît normale,
- ailleurs on se trouve en présence d'une image d'arrêt de maturation de la lignée granulocytaire :
  - soit au stade myélo-métamyélocytaire,
  - soit au stade promyélo-myélocytaire,
  - soit encore à un stade plus jeune, pouvant poser le problème d'une leucose aiguë.

— On peut encore observer un aspect d'aplasie sélective de lignée granuleuse.

— Ou au contraire une réaction granulopoïétique.

— La prédominance pour le sexe féminin est aussi remarquable.

— Mais l'agranulocytose au pyramidon s'écarte de la maladie de Schultz.

Typiquement en effet, on retrouve la dernière prise médicamenteuse précédant de peu l'apparition des symptômes et quelquefois les prises antérieures. Malheureusement cette recherche et souvent malaisée.

Le pyramidon et ses dérivés sont dissimulés dans un grand nombre de spécialités de dénominations très diverses et l'enquête à la recherche de ces médicaments se révèle très souvent difficile.

A la différence de la maladie de Schultz aussi, l'évolution est très souvent favorable dès la suppression du toxique et grâce aux traitements symptomatiques. La maladie dure de dix à vingt jours. La normalisation des polynucléaires suivra la guérison clinique.

L'observation suivante illustre bien ce que nous venons de voir.

Observations n° 62 (61-859).

M. C..., 51 ans, est admis dans le Service pour une angine pseudo-membraneuse grave avec tendance nécrotique, s'accompagnant d'asthénie et de température. L'examen met en évidence des adénopathies sous-maxillaires bilatérales, douloureuses, mobiles, chaudes ; on ne retrouve pas d'adénopathies ailleurs ; la rate est percutable, le foie déborde de deux travers de doigt. Il n'y a pas d'anémie, de purpura, de signes hémorragiques. L'examen clinique est par ailleurs normal. L'hémogramme pratiqué à l'entrée permet de porter le diagnostic de syndrome agranulocytaire pur :

Hématies	4 900 000	Poly.neutro.	11
Leucocytes	3 000	Myélo.neutro.	2
Plaquettes	230 000	Petits lympho.	44
		Grands lympho.	31
		Monocytes	11
		Plasmocytes	1

Vitesse de sédimentation : 51/71.

On ramène une moelle riche qui est le siège d'une intense réaction granulopoïétique avec arrêt de maturation au stade promyélocytes :

Série granuleuse ..	74,4 %	Myéloblastes	3,2 %
		Promyélocytes	54,6
		Myélo.neutro.	8,8
		Métamyélo.neutro. ...	8,8
		Poly.neutro.	5,2
		Basophiles	0,4
Série hyaline	9,6 %		
Série érythroblastique	13 %		
Mégacaryocytes ...	normaux		

L'enquête étiologique retrouve la prise, quelques jours avant de médicaments contenant des dérivés du pyramidon.

On met le malade en traitement par les corticoïdes et les antibiotiques, ce qui amène assez rapidement la disparition des fausses membranes, les adénopathies diminuent, la température baisse, l'état général revient à la normale. Une semaine après l'entrée dans le Service, l'hémogramme donne des chiffres normaux :

Hématies	4 300 000	Poly.neutro.	61 %
Leucocytes	7 600		

Ces chiffres se confirment quelques jours après.

Le malade sort avec un traitement à suivre par la vitamine B 4.

On lui indique les interdictions médicamenteuses habituelles.

Par la suite, ce malade sera suivi pendant deux ans :

— un mois après, l'état général est satisfaisant, l'hémogramme sensiblement normal ;

— trois mois après, il est hospitalisé pour fatigue, fièvre et des crises asthmatiformes. Il y a 8 000 leucocytes dont 40 % de poly.neutro. Les organes hématopoïétiques paraissent normaux à l'examen clinique. Le médullogramme montre une légère réaction normoblastique ;

— un an après la première hospitalisation, il est hospitalisé pour une coronarite. On note une amygdalite cryptique. Il y a 5 000 leucocytes dont 47 % de poly.neutro. ;

— l'année suivante, on note 9 000 leucocytes dont 30 % de poly.neutro. Le myélogramme est parfaitement normal.

Donc on peut considérer malgré un certain degré de neutropénie relative, que la guérison est parfaite.

Dans nos observations d'agranulocytose pure d'origine toxique, nous avons pu observer des formules différentes de myélogrammes, ce qui est intéressant de rapporter.

Observation n° 63 (60-1232).

Homme de 82 ans, qui présente une agranulocytose pure due aux dérivés du pyramidon.

Le myélogramme montre un arrêt de maturation au stade promyélo-myélocytaire avec moelle riche.

Série granulocytaire	39,8 %	Myéloblastes	3,2 %
		Promyéloblastes	12,8
		Myélo.neutro.	14,2
		Métamyéloneutro	2
		Poly.neutro.	0,6

Les autres lignées sont normales.

Observation n° 66 (61-1573).

Agranulocytose due au méthylthiouracile chez une femme de 51 ans. Sur une moelle assez riche, l'arrêt de maturation, se double d'une très forte diminution de la série granulocytaire:

Série granulocytaire	11,6 %	Myéloblastes	8,6 %
		Promyélocytes	2,8
		Stades ultérieurs	zéro
		Basophiles	0,2 %

Observation n° 67 (62-739).

Chez cette malade, une teinture de cheveux a précédé le début de la maladie. La série granuleuse est aplasique, constituée uniquement de 3.8 % de myéloblastes.

Observation n° 68 (63-1332).

Cette malade est coiffeuse et manipule les teintures de cheveux d'une manière habituelle. Le chiffre des myéloblastes en arrêt de maturation était tel qu'on a porté le diagnostic de leucose aiguë :

Série granuleuse ..	37,4 %	« Leucoblastes »	29,6 %
		Promyélocytes	5
		Métamyélo.neutro. ...	1,6
		Poly.neutro.	0,6
		Eosinophiles	0,6 %

L'évolution sera rapidement favorable. Cette malade sera suivie pendant assez longtemps ensuite pour écarter définitivement le diagnostic de leucose aiguë.

Il est intéressant de comparer les syndromes agranylocytaires purs d'origine toxique et l'agranulocytose essentielle définie par Schultz comme une entité nosologique.

La similitude des tableaux cliniques est frappante. Les différences évolutives sont, en fait, minimes, si l'on considère que l'évolution favorable est possible dans la maladie de Schultz (surtout à l'heure actuelle).

Ce rapprochement a permis à Jean Bernard et à Marchal (11) de faire quelques remarques :

— le pyramidon était un médicament très répandu dans la chimiothérapie allemande à l'époque de Schultz ;

— le sexe féminin entre 30 et 60 ans représente

un terrain facilement « algique » qui absorbe volontiers des analgésiques légers (l'intoxication par les antithyroïdiens ou les teintures de cheveux se rencontre évidemment plus souvent chez la femme) ;

— il est très souvent difficile de retrouver une prise médicamenteuse par l'interrogatoire.

A tel point que Marchal tire les conclusions suivantes :

— la plupart des agranulocytoses décrites par Schultz étaient vraisemblablement dues au pyramidon ;

— les agranulocytoses dites idiopathiques sont trop répandues, l'interrogatoire souvent insuffisant.

On a voulu voir dans l'évolution favorable d'une agranulocytose pure, la marque probable d'une étiologie toxique restée méconnue. Il faut remarquer que, alors qu'on faisait des progrès dans la connaissance des agranulocytoses toxiques, les moyens de traitement s'amélioraient, ce qui permet de penser que l'agranulocytose essentielle a un pronostic beaucoup plus favorable qu'à l'époque de Schultz. Il paraît donc excessif d'affirmer qu'une agranulocytose cryptogénétique d'évolution favorable est en réalité une agranulocytose dont l'origine toxique est restée méconnue. Le problème est, en fait, difficile à trancher dans l'état actuel de nos connaissances biologiques.

La différence entre les syndromes agranulocytaires d'origine toxique et les neutropénies par myélose aplasique dues aux rayonnements et aux antimitotiques semble donc fondamentale. Dans le premier cas, l'atteinte de la série granuleuse est isolée et la moelle osseuse conserve une certaine activité. Le processus toxique touche essentiellement les cellules du sang périphérique. Mais cette différence n'est pas toujours aussi nette et il est des syndromes neutropéniques mixtes

d'origine toxique où l'atteinte de la série granuleuse est associée. la moelle pouvant être plus ou moins touchée. Le tableau clinique est donc différent de celui de l'agranulocytose pure d'origine toxique.

2. — *Les syndromes neutropéniques mixtes d'origine toxique.*

• Les grands responsables de ce tableau clinique sont essentiellement, le chloramphénicol, les traitements par les sels de métaux lourds, le traitement par les arsénobenzoliques et le benzol dans la pratique industrielle.

• Nous prendrons pour type de description clinique les syndromes neutropéniques provoqués par le chloramphénicol (Jean Bernard [8]).

Le premier point à noter est la fréquence absolue des accidents dus au chloramphénicol. Mais il faut noter aussi que la fréquence relative est très petite par rapport aux quantités de chloramphénicol consommées tous les jours par un très grand nombre de malades.

Trois modes d'administration semblent dangereux :

— les doses fortes et prolongées ;

— les doses intermittentes et irrégulières ;

— les associations avec d'autres médicaments dangereux.

Du point de vue clinique, le chloramphénicol semble capable de donner deux grands types de tableaux :

1) Soit une atteinte partielle où le syndrome agranulocytaires domine. Les autres lignées sont peu touchées et le désordre semble périphérique. L'atteinte médullaire se limite à la lignée granulocytaire. La guérison serait presque la règle.

2) Soit une atteinte globale réalisant une aplasie médullaire avec atteinte des trois lignées et moelle désertique. L'évolution se fait le plus souvent vers la

mort en quelques mois par syndrome hémorragique (hémorragies méningées).

Devant ce danger thérapeutique d'un médicament aussi précieux que le chloramphénicol, il faut faire quelques remarques pratiques :

- Nous avons vu que la fréquence relative des accidents est très faible.

- La preuve absolue de la responsabilité du chloramphénicol n'a pas été faite comme pour le pyramidon.

- Enfin, le chloramphénicol, excellent antibiotique, est indispensable dans le traitement de certaines maladies.

- Mais il semble qu'il y ait abus de prescription dans les infections bénignes (en pédiatrie en particulier).

- De toute façon, il faut éviter les doses trop fortes et prolongées, les traitements intermittents et les associations médicamenteuses.

Dans nos observations, le syndrome agranulocytaire semble devoir être rattaché à un mauvais emploi du chloramphénicol. Par exemple :

Observation n° 71 (60-972).

M^me^ B..., 65 ans, est opérée d'une cholecystectomie pour lithiase et d'un kyste hépatique probablement d'origine congénitale. Vingt jours après, elle reçoit du chloramphénicol à la dose de 1,50 g par jour pendant un mois. Peu après, apparaît un ictère qui motive son hospitalisation.

A l'entrée, on trouve une malade asthénique, anorexique, les urines sont rouges, peu abondantes, la température est à 40°, l'hémogramme :

Hématies	2 600 000	Poly.neutro.	28
Leucocytes	1 200	Petits lympho.	32
Plaquettes	130 000	Grands lympho.	24
Valeur globulaire	0,95	Monocytes	16

Vitesse de sédimentation : 150 mm en une heure.

Dans les urines, on trouve du sang presque pur. La moelle est extrêmement diluée :

Série granulocytaire	10,8 %		
Série hyaline	77 %	Lymphocytes	58 %
		Monocytes	1
		Plasmocytes	18 %

Erythroblastes : 12,2 %.

Mégacaryocytes : absents sur le prélèvement.

Cellules réticulaires : nombreuses.

On conclut à une aplasie médullaire provoquée par le chloramphénicol donné à une dose excessive.

On fait le traitement suivant :

— Pénicilline 4 000 000 par jour ;
— Streptomycine ;
— Vivacidol ;
— Transfusions sanguines : 200 cc par jour, pendant huit jours ;
— Réhydratation ;
— Traitement antianémique ;
— Delta-Cortisone : 20 mg par jour.

On assiste à une amélioration de l'état général. la température tombe mais l'hémogramme s'aggrave. La leucopénie tombe à 400 avec 30 % de polynucléaires. Les hématuries sont continuelles avec une urée à 0,80 g/l, un gros rein à l'examen clinique. On n'aura pas le temps de faire le bilan rénal.

Bientôt, la température reprend, la malade sombre dans le coma, le décès surviendra bientôt.

Observation n° 72 (63-862).

M. R..., 43 ans, présente une cystite colibacillaire qui est traitée par le chlorampénicol à la dose de deux grammes par jour pendant deux mois.

Puis, apparaissent un mœléna et des hématomes sous-cutanés qui font découvrir une anémie qui rechute dès qu'on arrête les transfusions.

M. R... est alors adressé dans le Service. Il est pâle, avec un purpura pétéchial des bras et des membres inférieurs, des hématomes aux membres supérieurs, un subictère conjonctival. L'examen des organes hématopoïétiques et l'examen clinique général ne montrent rien d'anormal par ailleurs.

L'hémogramme montre une pancytopénie :

Hématies	2 500 000	Poly.neutro.	77 %
Leucocytes	3 000		
Plaquettes	34 000		

Vitesse de sédimentation : 115 mm à la première heure.

La moelle est assez pauvre :

Série granuleuse	24 % sans arrêt de maturation
Série hyaline	13,2 %
Série érythroblastique	62,2 %
Mégacaryocytes	? ? ?

On se trouve donc en présence d'une aplasie médullaire.

Devant la négativité du reste du bilan clinique et paraclinique, on évoque un syndrome agranulocytaire toxique dû au chloramphénicol.

Ce malade sera traité pendant 4 mois par les corticoïdes et les transfusions. La neutropénie sera plus nette sur les hémogrames ultérieurs (3 000 leucocytes, poly.neutro. 21 %).

L'état clinique est satisfaisant à la sortie mais l'hémogramme ne sera jamais entièrement normal. Il présentera quelques épisodes cliniques marqués en particulier par des signes d'hémorragies cutanées ou sous-cutanées.

Conclusion : On remarque surtout la dose massive de chloramphénicol au début de la maladie et l'évolution chronique du syndrome.

L'observation suivante est un exemple de prescription discontinue de chloramphénicol.

Observation n° 73 (61-835).

M. D..., 28 ans, présente d'abord une sinusite maxillaire traitée par le chloramphénicol pendant huit jours. Ce traitement entraîne la guérison clinique et M. D... peut reprendre son travail.

Trois jours après, il fait une infection intestinale avec coliques, diarrhée et température. Il est traité de nouveau par le chloramphénicol pendant quelques jours.

Il reprend ensuite le travail pendant un mois. Puis, il présente successivement un furoncle de l'aile du nez, des ecchymoses des membres inférieurs, des crachats hémoptoïques, un peu plus tard des gingivorragies et enfin des hémorragies intestinales de sang rouge.

L'hémogramme montre une leuconeutropénie avec 3 420 leucocytes dont 18 % de poly.neutro.

Devant cette leuconeutropénie, les hémorragies intestinales et une température irrégulière, le diagnostic de typhoïde est envisagé et on reprend la tifomycine. Ce traitement n'amène pas l'amélioration clinique escomptée et le taux des poly.neutro. chute à 2 %. L'hospitalisation dans le Service est alors décidée.

On trouve un malade pâle, amaigri, très asthénique. On note une splénomégalie légère mais pas d'adénopathie. Un purpura ecchymotique et généralisé. L'hémogramme pratiqué à l'entrée :

Hématies	2 700 000	Poly.neutro.	5 %
Leucocytes	2 500	Petits lympho.	90
Plaquettes	44 000	Grands lympho.	2
		Plasmocytes	3

La moelle est pauvre avec :

Série granuleuse ..	26,4 %		
Série hyaline	59,6 %	Lymphocytes	53,4
		Monocytes	1,4
		Plasmocytes	4,8

Erythroblastes : 13,6 %.
Mégacaryocytes : très rares.

Il s'agit donc d'une aplasie médullaire.

Les hémocultures et les sérodiagnostics Malte et Eberth sont négatifs.

Malgré le traitement (transfusions, corticoïdes, pénicilline et streptomycine) le malade décédait peu après dans un tableau de collapsus.

L'observation suivante est un exemple d'association de deux médicaments toxiques pour la moelle : le Misulban et le Chloramphénicol :

Observation n° 74 (58-1213).

Mme K..., 58 ans, est d'abord soignée pour une leucose myéloïde chronique. Le traitement par le Misulban amène une excellente rémission de sa maladie avec hémogramme normal.

Mais, à l'occasion de troubles urinaires persistants, cette malade se traite elle-même par des doses importantes et intermittentes de chloramphénicol et de sulfa-méthyl-thiodiazol.

Peu après, apparaît une pancytopénie :

Hématies	2 100 000	Poly.neutro.	0
Leucocytes	400	Petits lympho.	87
Plaquettes	48 000	Grands lympho.	13

On réussira à juguler cette pancytopénie. Mais, la rechute ne tardera pas et l'évolution prendra une allure chronique. On verra apparaître des épisodes infectieux accompagnant les rechutes de la pancytopénie.

L'année suivante, une transformation aiguë de la leucose myéloïde emportera la malade.

Donc, la pancytopénie paraît provoquée par le chloramphénicol agissant sur une moelle fragilisée par le Misulban. Mais, le décès ne peut être attribué qu'à la leucose.

Ces quatre observations sont donc très significatives d'un mauvais emploi du chloramphénicol.

Nous avons noté aussi une observation de syndrome agranulocytaire dû aux sels d'or.

Observations n° 69 (61-713).

L'histoire clinique de la maladie de Mme P..., 62 ans, peut se résumer de la façon suivante :

— En 1958, apparaissent des douleurs dorso-lombaires traitées par l'aspirine ;

— En février 1959, elle fait une crise douloureuse plus importante polyarticulaire. En août, on est amené à traiter cette malade par une série de 15 injections d'une spécialité à base de sels d'or ;

— A partir d'avril 1960, elle reçoit une nouvelle série de 15 injections ;

— La troisième cure commencée en novembre 1960 doit être interrompue en février 1961 devant l'apparition d'un purpura suivie d'asthénie prolongée.

Sans que le traitement soit recommencé, apparaît un purpura en mai 1961 accompagné d'épistaxis et d'un syndrome anémique.

La malade est adressée dans le Service. L'examen clinique est normal en dehors d'un souffle systolique d'origine anémique.

L'hémogramme montre une pancytopénie :

Hématies	1 000 000	Poly.neutro.	41 %
Leucocytes	1 800		
Plaquettes	3 000		

Trois ponctions successives ne ramèneront pas de suc médullaire.

La malade reçoit 10 transfusions sanguines et 50 mg par jour de Delta-Cortisone.

L'hémogramme se répare progressivement pour atteindre des chiffres normaux au bout d'un mois. A la sortie, l'état clinique de la malade est parfait.

L'observation suivante est celle d'une intoxication accidentelle par le benzol chez un cordonnier qui manipule ce produit dans des conditions de sécurité toutes relatives. Il ne s'agit donc pas d'un malade surveillé par la médecine du travail. Il pose essentiellement un problème de diagnostic étiologique.

Observation n° 70 (58-1119).

M. V..., 68 ans, est adressé dans le Service pour un syndrome anémique d'apparition progressive.

A l'entrée dans le Service, l'état général est très atteint, avec température à 38°, asthénie, pâleur et subictère. Il y a un souffle systolique. Le foie, les ganglions, la rate, la langue sont normaux. La cuti-réaction et l'intradermo-réaction à la tuberculine sont négatives. Vitesse de sédimentation : 70 mm à la première heure.

L'hémogramme montre une pancytopénie :

Hématies	1 600 000	Poly.neutro.	14 %
Leucocytes	1 700		
Plaquettes	120 000		

La moelle est hyperplasique avec des mitoses très fréquentes de la série érythroblastique :
Série granulocytaire : 28 %.
Série hyaline : 3,6 %.
Série érythroblastique : 68,4 %.
Mégacaryocytes nombreux.

Le reste du bilan paraclinique ne montre aucun élément notable.

On se trouve donc en présence d'une érythroblastose médullaire (avec réticulocytes à 0,5 %). On peut envisager la responsabilité directe du benzol ou craindre aussi deux autres éventualités, une érythroblastose maligne ou érythroblastose médullaire par métastase osseuse.

L'évolution ultérieure sera suivie pendant trois ans au cours desquels on assistera à plusieurs rechutes. On pouvait ainsi écarter une érythroblastose maligne ou un état paranéoplasique.

En résumé de ces observations de syndromes neutropéniques mixtes d'origine toxique, on remarquera l'atteinte associée des trois lignées et l'hypoplasie médullaire. Cette constatation les rapproche des myéloses dues aux rayons X et aux antimitotiques. Mais la différence est en fait fondamentale. La préoccupation clinique est en effet un problème de diagnostic étiologique. Le chloramphénicol est un médicament très répandu et le plus souvent sans danger. Seuls, certains malades réagissent en faisant un syndrome neutropénique. Le problème sera essentiellement de distinguer les pancytopénies et aplasies essentielles des syndromes d'origine toxique. Comme pour les agranulocytoses pures la question est difficile à trancher.

C. Difficultés du diagnostic étiologique des neutropénies d'origine toxique

Essentiellement deux erreurs peuvent être commises :

1. — Les erreurs par défaut :

Il est parfois très difficile de retrouver par l'interrogatoire un médicament susceptible d'avoir provoqué un syndrome neutropénique. De toute façon, il est indispensable de fournir à tout malade neutropénique guéri

la liste des médicaments dangereux et de l'informer du danger que peut représenter pour lui, dans l'avenir, la prise de ces médicaments.

2. — Les erreurs par excès sont fréquentes comme en témoignent ces trois observations :

Observation n° 27 (déjà citée) où le malade est hospitalisé pour une pancytopénie après avoir absorbé du chloramphénicol. Il s'agissait en réalité d'une cryptoleucose.

Observation n° 29 (62-1575).

Ce malade est aussi hospitalisé pour une pancytopénie. Il a absorbé de la phénylbutazone dans les mois qui précèdent la maladie. Il s'agit aussi d'une cryptoleucose qui lèvera le masque très tard.

Observation n° 95 (58-665).

Aplasie médullaire avec atteinte des trois lignées et moelle excessivement pauvre. Il s'agit d'un malade présentant une intoxication chronique par une spécialité contenant du pyramidon. On sait que le pyramidon provoque des agranulocytoses pures. Il semble excessif de leur attribuer cette aplasie médullaire totale, bien qu'il puisse avoir un rôle favorisant.

On peut se demander dans quelle mesure on ne porte pas d'accusation à tort dans les syndromes neutropéniques en réalité essentiels ou attribuables à d'autres causes.

La preuve réelle d'une intoxication pourrait être faite dans quelques cas assez rares : l'enquête étiologique retrouve une absorption antérieure, l'absorption récente et la guérison après suppression du produit toxique. Le plus souvent, les faits ne sont pas aussi expressifs et l'épreuve de Moeschlin *in vivo* sur le sujet volontaire n'est pas réalisable en clinique.

3° Remarques physiopathologiques sur l'ensemble des neutropénies d'origine toxique

Les rayons X et les antimitotiques, nous l'avons vu, sont utilisés pour arrêter une multiplication cellulaire pathologique. Il ne faut donc pas s'étonner de leur action sur la moelle osseuse faite de cellules en

voie de multiplication. Le résultat de leur action est bien connu. Chez tous ces malades, si la dose est suffisante. on assistera à l'apparition d'une neutropénie ou d'une pancytopénie de gravité variable : le désordre hématologique est le plus souvent retardé par rapport à la dernière absorption du médicament.

Dans les autres syndromes neutropéniques toxiques, au contraire, le désordre hématologique est dû à des médicaments très répandus, utilisés pour des propriétés diverses et habituellement inoffensifs. Ce n'est qu'accidentellement et chez des sujets qui paraissent prédisposés ou sensibilisés que la toxicité sanguine apparaît. On a donc soupçonné un mécanisme allergique agissant sur les cellules du sang périphérique. Ackroid (2) montre ainsi la réalité d'une cytopénie par allergie médicamenteuse à propos du purpura dû au Sédormid.

Moeschlin et Wagner (47) reprennent ses méthodes pour l'étude de la neutropénie du pyramidon.

Ils obtiennent :

— Chez le sujet malade (sensibilisé) et qui vient d'absorber 0,30 g de pyramidon demi heure avant. une substance qui :

1° *In vivo* détruit les leucocytes d'un volontaire sain (8 000 à 2 000 en une heure) avec retour à la normale en quatre heures ;

2° *In vitro*, agglutine tous les globules blancs en présence de pyramidon.

On n'obtient pas de neutropénie, par contre, en injectant au témoin du sang de malade en dehors des crises.

In vitro, la mise en présence du sang de malade (en dehors des crises) de leucocytes normaux et de pyramidon ne donne rien.

On démontrait ainsi la réalité d'une neutropénie toxique par désordre périphérique.

Quant aux syndromes neutropéniques associés, le mécanisme des troubles est moins connu. Le mécanisme immunoallergique n'a été prouvé que pour des cytopénies isolées. On hésite à généraliser quand il y a atteinte des trois lignées. Il s'agirait en fait d'un désordre d'origine centrale chez des individus présentant une sensibilité individuelle spontanée ou acquise.

Un sujet réagit brusquement là où d'autres ne font aucun incident et là où lui-même n'en a pas fait avant. De plus, une intoxication massive ne détermine pas plus d'agranulocytose chez l'homme que chez l'animal. Par contre, une sollicitation prolongée est toujours dangereuse comme l'ont bien souligné les excès et les erreurs de la sulfamidothérapie et, à l'heure actuelle, l'emploi de doses excessives et itératives de chloramphénicol. Dans ces considérations, Albahary (3) avance l'hypothèse suivante : Il y a intoxication dans la mesure où se fait une accumulation dans l'organisme de substance nocive douée d'un tropisme particulier pour les tissus hémopoïétiques ; la lente élimination urinaire la favorise. Le produit est électivement métabolisé dans les zones actives de ces tissus, c'est-à-dire dans les cellules jeunes. Il freine le métabolisme en bloquant certaines réactions enzymatiques, retarde ou arrête leur maturation, d'où la panmyélophtysie ou l'agranulocytose si le poison touche électivement la lignée granuleuse (ce mécanisme lésionnel explique l'efficacité du B.A.L. dans les agranulocytoses aux métaux lourds et à l'arsenic).

Il est difficile de dire si ce mécanisme est valable pour tous les syndromes agranulocytaires toxiques. Quoi qu'il en soit, il rend compte de leur allure, souvent insidieuse et progressive. Il s'accorde également avec leur diversité évolutive, selon le degré d'accumulation du toxique et sa durée. L'accumulation du produit *in situ* peut donner une brève excitation prélésionnelle qu'il est pratiquement impossible de saisir. Le déclan-

chement des manifestations cliniques peut être ainsi très retardé par rapport à la dernière absorption du produit toxique, à moins que des sollicitations itératives déterminent simultanément une inhibition réactionnelle qui complète brusquement l'effet toxique. L'arrêt de l'intoxication, l'élimination progressive du toxique permettent une normalisation progressive de la lignée granuleuse (et des autres lignées).

C. — NEUTROPENIES ET AGRANULOCYTOSES D'ORIGINE INFECTIEUSE

Avant d'aborder le chapitre des causes infectieuses une mise au point préalable est nécessaire : beaucoup d'infections et de septicémies viennent compliquer les syndromes neutropéniques, surtout au stade terminal. Il n'est donc pas étonnant qu'à ce stade de la maladie, les hémocultures puissent révéler l'existence de germes divers. Il faut se garder de prendre ces germes pour cause.

Une autre remarque s'impose aussi : quand une neutropénie survient au décours de la maladie infectieuse, il faudra faire la part du traitement infectieux et antipyrétique (Sulfamides, Chloramphénicol, dérivés du pyramidon et de la phénacétine) dans la génèse du syndrome neutropénique.

Au cours de certaines maladies, on peut constater une neutropénie d'intensité variable, en général transitoire mais n'ayant pas de gravité par elle-même.

On peut observer des agranulocytoses typiques au cours des viroses.

Depuis longtemps, les septicémies et les suppurations sont rendues responsables de syndromes neutropéniques.

Enfin, la tuberculose nécrosante multiviscérale peut entraîner une neutropénie ou une pancytopénie.

1° La neutropénie
au cours de certaines maladies infectieuses

La constatation d'une neutropénie serait fréquente au cours de la brucellose et de la typhoïde.

Dans la Brucellose, la neutropénie est sensiblement la règle. Mais elle est habituellement peu importante, on note une leucopénie à 3 000 ou 4 000 avec 30 à 40 % de polynucléaires neutrophiles. Très exceptionnellement ce déficit est intense mais une fièvre qui ne fait pas sa preuve et dans laquelle on note une neutropénie doit amener à pratiquer une intra-dermo-réaction à la mélitine et un séro-diagnostic. Ce problème s'est posé dans l'observation suivante :

Observation n° 76 (62-1850).

Dans les antécédents de Mme D..., 59 ans, on note seulement des douleurs rhumatismales à l'épaule droite.

Le début de la maladie actuelle se manifeste par une baisse de l'état général ; l'hémogramme montre alors une leucopénie à 2 640 avec neutropénie. Mme D... est adressée dans le Service pour bilan.

A l'entrée, on note que l'état général est bon en dehors d'une asthénie modérée. A l'examen clinique, on ne trouve rien d'anormal.

L'hémogramme authentifie la neutropénie :

Hématies	4 800 000	Poly.neutro.	27
Leucocytes	3 600	Poly.éosino.	5
Plaquettes	182 000	Petits lympho.	34
		Grands lympho.	13
		Monocytes	21

Le myélogramme montre une moelle légèrement diluée, dont les pourcentages sont normaux.

A la recherche d'une étiologie toxique, on ne retrouve aucune absorption de médicaments suspects.

L'intradermo-réaction à la mélitine est positive. Le séro-malte est d'abord négatif. Quelques jours après, il est dissocié avec :

— réaction de Hudleson positive ;
— réaction de Lisbonne : 1/40.

On met donc la malade au traitement anti-mélitococcique (Streptomycine et Mexocine) auquel on ajoute de la Delta-Cortisone. L'asthénie regresse progressivement. Le traitement sera poursuivi à domicile.

Un mois après, la neutropénie est améliorée avec 3 840 leucocytes dont 51 % de poly.neutro.

Quatre mois après, la neutropénie reparaît plus importante avec 3 400 leucocytes dont 20 % de poly.neutro. mais l'état général est toujours satisfaisant et le myélogramme est normal. Deux séro-diagnostics de la fièvre de Malte sont cette fois-ci négatifs.

Dans l'observation n° 77, les signes évoquent bien la brucellose, mais ce malade présente aussi une tuberculose miliaire très probable :

Observation n° 77 (61-772).

M. C..., 40 ans, est d'abord vu par son médecin traitant pour un syndrome fait d'une fièvre, de sueurs, d'arthralgies, avec une rate nettement percutable. On pratique un hémogramme qui montre une neutropénie légère avec 4 600 leucocytes dont 38 % de poly.neutro. Ce malade étant employé dans une laiterie, on fait une intradermoréaction à la mélitine et un séro-dagnostic de la fièvre de Malte. Ces deux examens sont négatifs.

Le malade est alors adressé dans le Service. On peut faire les mêmes constatations cliniques. L'hémogramme :

Hématies	5 100 000	Poly.neutro.	40
Leucocytes	3 200	Petits lympho.	35
		Grands lympho.	18

La vitesse de sédimentation est légèrement accélérée à 20 mm à la première heure. L'intradermo-réaction à la mélitine est cette fois-ci positive, mais le séro-diagnostic et les hémocultures restent négatifs. La cuti-réaction à la tuberculine est par ailleurs fortement positive.

Peu après, la neutropénie est franche sur un nouvel hémogramme :

Hématies	5 800 000	Monocytes	5
Leucocytes	2 600	Poly.neutro.	21 %

et un nouveau séro-diagnostic de Hudleson et Lisbonne est trouvé positif. On décide de mettre le malade à la Streptomycine et à la Tétracycline.

C'est alors qu'on constate à la radiographie pulmonaire une image de miliaire respectant les deux sommets et une scissurite à droite ; dès lors, se posent deux problèmes :

1° — est-ce une association très probable de miliaire tuberculeuse et de fièvre de Malte ?

2° — ou l'exceptionnelle image miliaire décrite par les auteurs américains dans la fièvre de Malte ?

Les diverses recherches habituelles de la tuberculose sont restées négatives. Cependant, on associe le Rimifon à la Streptomycine et à la Tétracycline.

Devant une nouvelle aggravation de la neutropénie (s'accompagnant maintenant d'éosinophilie) :

Leucocytes	2 400	Poly.neutro.	9 %
		Poly.éosino.	8 %

on fait un myélogramme qui est absolument normal, mais on associe les corticoïdes au traitement précédent.

Progressivement, la neutropénie s'améliore et elle disparaît un mois après :

Leucocytes	6 800	Poly.neutro.	74
		Poly.oésino.	6

Peu après, l'image pulmonaire disparaît d'un cliché à l'autre.

Devant ce bilan favorable, on laisse sortir le malade en lui demandant de poursuivre Streptomycine et Rimifon à domicile.

La neutropénie de la typhoïde apparaît classiquement au deuxième septenaire. Elle peut être un élément orientateur du diagnostic. Elle est peu importante. Les ulcérations digestives de cette maladie sont dues à l'endotoxine et non à la neutropénie, mais l'endotoxine ne peut-elle être rendue responsable de la neutropénie? L'emploi du chloramphénicol peut venir compliquer le problème. Tels ont été les problèmes dans l'observation suivante.

Observation n° 83 (59-286).

M. C..., 28 ans, présente une fièvre avec une température qui augmente progressivement et qui reste élevée malgré un traitement antibiotique associé (Chloramphénicol, Pénicilline et Streptomycine). Le séro-diagnostic et les hémocultures restent négatifs, malgré cela, on est obligé de penser à la typhoïde devant l'intensité du tuphos. L'hémogramme ne montre qu'une anémie légère :

Hématies	3 700 000	Poly.neutro.	72 %
Leucocytes	5 100		

Le malade entre alors dans le Service. Le tuphos est intense. On note un tremblement généralisé et une fonte musculaire. La

température oscille autour de 38-39°, le pouls est dissocié à 88. Par ailleurs, on note une diarrhée avec mœléna, des gingivorragies, des épistaxis, des ulcérations de la gorge. Un météorisme abdominal important rend difficile la percussion du foie et de la rate.

L'hémogramme objective une anémie avec neutropénie :

Hématies	3 700 000	Poly.neutro.	49
Leucocytes	2 000	Petits lympho.	28
Valeur globulaire	1	Grands lympho.	16
		Monocytes	7

La ponction lombaire ramène un liquide normal.

Plusieurs hypothèses pouvaient être envisagées : typhoïde, septicémie, ou encore cryptoleucose.

En attendant, on mettait le malade en traitement par :

— Chloramphénicol : 2 g par jour ;
— Delta-Cortisone : 20 mg ;
— Streptomycine ;
— Analeptiques et réhydratation.

Malgré cela, l'évolution sera extrêmement défavorable avec aggravation du tuphos et des signes généraux.

Un deuxième hémogramme montre un équilibre leucocytaire normal, ce qui n'est pas en faveur d'une cryptoleucose :

Hématies	3 800 000	Poly.neutro.	78
Leucocytes	8 000	Petits lympho.	10
		Grands lympho.	3
		Monocytes	9

L'évolution et l'état général gravissime ne nous laisseront pas le temps de faire un myélogramme.

On ne réussira pas à prouver la typhoïde biologiquement ni à obtenir un germe par hémocultures.

A noter aussi que le Chloramphénicol n'amène aucune amélioration du syndrome fébrile.

Par ailleurs, on ne peut accuser ce médicament dans l'apparition de la neutropénie puisqu'en le poursuivant on a assisté à une amélioration de l'hémogramme.

A propos de typhoïde, nous n'avons que cette observation à citer bien que la résistance au chloramphénicol et la négativité des épreuves spécifiques puissent donner matière à discuter ce diagnostic. Ceci très probablement par le fait que les neutropénies observées dans la typhoïde ont en général un taux supérieur à 1 500 par mm^3.

En dehors de la brucellose et de la typhoïde, d'autres maladies seraient susceptibles de donner une neutropénie symptomatique.

Observation n° 78 (62-1782).

Mme B..., 27 ans, présente un paludisme typique de primo-invasion avec :

— fièvre quarte ;
— splénomégalie au troisième accès ;
— plasmodium malariæ vu en goutte épaisse.

Le traitement par la Nivaquine est suivi de la cessation des accès.

Pendant l'hospitalisation, le premier hémogramme montre une neutropénie :

Hématies	4 500 000	Poly.neutro.	31 %
Leucocytes	3 600	Petits lympho.	60 %
Valeur globulaire	1,02	Grands lympho.	6 %
		Monocytes	3 %

Cette neutropénie ne sera que transitoire, améliorée avant même le début du traitement par la Nivaquine.

Observation n° 79 (62-236).

M. Y..., 22 ans, est un malade de race noire qui a de nombreux antécédents (rhumatisme inflammatoire aigu, variole, pian, syphilis). Depuis deux ou trois ans, il se plaint de lipothymies et douleurs vertébrales pour lesquelles il vient consulter.

L'examen neurologique et des organes hématopoïétiques ne montre aucun signe objectif. Mais, la réaction de Bordet-Wasserman est fortement positive ainsi que le test de Nelson (à 100 %). L'hémogramme met en évidence une neutropénie relative (6 400 leucocytes dont 39 % de poly.neutro.) qui sera confirmée un peu plus tard par l'hémogramme suivant :

Hématies	5 400 000	Poly.neutro.	32
Leucocytes	3 900	Poly.éosino.	14
		Petits lympho.	41
		Grands lympho.	1
		Monocytes	12

La moelle est riche avec un léger déséquilibre en faveur de la lignée érythroblastique :

Série granulocytaire	38,6 %
Série hyaline	9,6 %
Série érythroblastique	51,8 %
Mégacaryocytes : présents.	

Un traitement anti-syphilitique a été mis en œuvre ; on déconseille les médicaments habituels, en particulier les antalgiques que pourrait être tenté de prendre ce malade.

2° Les viroses semblent responsables de certains syndromes agranulocytaires purs

On a avancé que les agranulocytoses dont l'évolution est favorable seraient en réalité et pour la plupart dues à des viroses. Nous porterons à l'appui de cette thèse une observation d'agranulocytose d'allure inquiétante mais d'évolution favorable, où le seul élément positif est une réaction de Hirst positive avec réactions sérologiques dissociées.

Observtaion n° 82 (63-644).

La maladie de Mme X..., 37 ans, débute par un épisode grippal avec fièvre, résolutif et à rechutes. Un peu plus tard, apparaît un syndrome pleurétique et un hémogramme met en évidence une leucopénie à 600 leucocytes par mm³. Dans les antécédents de cette malade, on ne trouve qu'un fibrome traité médicalement.

A l'entrée dans le Service, la malade est fébrile, couverte de sueurs, elle signale un amaigrissement récent. La rate et le foie sont normaux, il n'y a pas d'adénopathies palpables, pas de syndrome hémorragique. La vitesse de sédimentation est très accélérée. L'hémogramme montre une agranulocytose absolue :

Hématies	4 000 000	Poly.neutro.	0
Leucocytes	400	Petits lympho.	84 %
Plaquettes	472 000	Grands lympho.	12 %
		Monocytes	4 %

Le myélogramme montre une aplasie de la lignée granuleuse :

Série granuleuse : 0,8 % ;
Série hyaline : 8,2 % dont 3,2 % de plasmocytes ;
Série normoblastique : 91 % ;
Mégacaryocytes : normaux.

A la recherche d'une étiologie, on fait plusieurs examens :

— le taux des protides sanguins est normal, mais on note une hyper-alpha 2-globulinémie ;
— les hémocultures, l'intradermo-réaction à la mélitine et la recherche des cellules de Hargrave sont négatives.

Mais :

— la sérologie est dissociée :

Kolmer A.C.	+
A. T. U. S.	—
Kline	—
V. D. R. L.	—

— et la réaction de Hirst est positive aux virus A2 et B.

On traite cette malade par de la Delta-Cortisone, 20 mg par jour, associée à l'Héparine par crainte d'un risque thrombotique. L'hémogramme se restaure progressivement :

— 900 leucocytes dont 2 % de poly.neutro. ;
— puis, 3 000 leucocytes dont 30 % de poly.neutro., avec 1 200 000 plaquettes ; la vitesse de sédimentation étant toujours à 105/112 ;
— puis 16 000 leucocytes et 558 000 plaquettes ;
— et 19 800 leucocytes dont 74 % de poly.neutro. avec une vitesse de sédimentation à 68/100.

En même temps, la température revient progressivement et assez rapidement à la normale.

Un myélogramme vient confirmer la régénération granulocytaire :

Série granulocytaire : 73,2 % dont 49,8 % de poly.neutro. ;
Série hyaline : 10,2 % ;
Séie érythroblastique : 16,6 % ;
Mégacaryocytes : normaux.

On pouvait donc diminuer la corticothérapie et la malade sort au bout de 20 jours d'hospitalisation avec l'hémogramme suivant :

Hématies	4 500 000	Poly.neutro.	87 %
Leucocytes	10 800	Petits lympho.	10 %
Plaquettes	405 000	Grands lympho.	1 %
		Monocytes	1 %

Un mois après, la malade est revue en excellent état clinique, l'hémogramme est inchangé, vitesse de sédimentation : 30 mm à la première heure.

La neutropénie au cours des viroses pourrait cependant n'être qu'un épiphénomène transitoire comme en témoigne l'observation suivante :

Observation n° 80 (63-330).

Dans les antécédents de Mme G.., 35 ans, on relève une tuberculose pulmonaire traitée par thoracotomie et actuellement stabilisée depuis dix ans.

Elle entre dans le Service pour des frissons, une température à 40°, des myalgies, des céphalées et des vomissements. L'examen montre une hypertrophie amygdalienne. Le foie et la rate sont normaux. La toux est fréquente. On entend des frottements pleuraux au niveau de la thoracotomie. L'hémogramme met en évidence une neutropénie :

Hématies	4 500 000	Poly.neutro.	25 %
Leucocytes	2 100	Petits lympho.	58
		Grands lympho.	6
		Monocytes	8

On fait une réaction de Hirst dont les taux sont élevés, la réaction de Paul et Bunel est négative. Trois cultures de B.K. se révèleront négatives.

On met la malade en traitement par la Rifocine. Trois jours après, la température revient à la normale, l'état général est bon. Six jours après, on fait un nouvel hémogramme qui est parfaitement normal.

3° Les syndromes neutropéniques dus aux infections diverses

Ils semblent surtout déclenchés par les états septicémiques et les suppurations.

A. Syndromes neutropéniques au cours des septicémies

Pour Aubertin et Levy (5), le critère qui fait la distinction d'avec les septicémies terminales complication des agranulocytoses, est la constatation précoce d'une septicémie réelle démontrée par hémocultures. Ils citent plusieurs observations de septicémies à staphylocoques ou à streptocoques. Une seule montre un chiffre de polynucléaires normal alors que la septicémie est déjà déclarée. La neutropénie peut être isolée ou associée.

Récemment, Weissmann et Levy (69) rapportent une observation d'agranulocytose pure paraissent secondaire à une staphylococcémie. Les antibiotiques n'ont aucun effet, la corticothérapie est un succès foudroyant. Ils concluent en disant que cette observation est à verser à un dossier qui ne se fermera que lorsque la parole sera donnée à la médecine expérimentale.

B. Syndromes neutropéniques au cours des infections localisées

Dans la plupart des cas il s'agit d'infections aiguës ou subaiguës avec suppuration, otites, abcès amygdaliens, suppuration rénale. Pour Aubertin, la présence de pus au stade initial de ces états permet d'éliminer,

en raison d'une évidente incompatibilité la préexistence de la neutropénie qui apparaît bien plutôt comme une complication directe. Ne devrait-on pas être plus exigeant pour affirmer cette cause et demander à assister au passage de la polynucléose à la neutropénie ?

Plusieurs observations nous ont posé le problème du rôle d'une infection localisée à l'origine d'un syndrome neutropénique.

Observation du Professeur Gadrat (36).

M. N..., 58 ans, entre dans le Service pour une angine rouge, avec dysphagie s'accompagnant de température à 40°, de survenue brutale, et d'une atteinte très marquée de l'état général. L'examen de la cavité buccale montre, en dehors de l'angine rouge banale, une petite ulcération de 8 mm de diamètre à fond jaunâtre. L'angine s'accompagne d'adénopathies cervicales bilatérales.

Par ailleurs, aucune autre adénopathie n'est décelée. L'examen hématologique montre 2 000 leucocytes avec absence totale de polynucléaires sur les lames. La moelle est extrêmement pauvre en éléments blancs, sans éléments granuleux visibles. Dans les jours suivants, apparaît une ulcération amygdalienne unilatérale d'aspect nécrotique. Les signes locaux et la température résistent à un premier traitement par la Pénicilline et les transfusions.

L'évolution prendra un tournant favorable par l'adjonction d'Auréomycine intraveineuse. Une enquête minutieuse permet d'éliminer une étiologie toxique. La note infectieuse semble prédominante quoiqu'on n'ait pas pu identifier le germe (les hémocultures sont restées négatives). Cette notion est confirmée par l'effet remarquable, presque immédiat de l'Auréomycine.

Observation n° 122 (62-583).

Mme D..., 66 ans, est hospitalisée une première fois pour un troisième infarctus du myocarde. Son hémogramme est alors parfaitement satisfaisant. Deux mois plus tard, elle revient pour une cystite avec nombreux polynucléaires au culot. On la traite par la Kanamycine, la Streptomycine et la Néomycine. A la suite de ce traitement, s'installe une surdité progressive et une semaine après, l'hémogramme met en évidence une neutropénie légère (1 440 par mm^3).

Si on peut accuser la Streptomycine et la Kanamycine de cette surdité, peut-on leur attribuer la neutropénie ? Ou est-ce la suppuration vésicale qui a entraîné une réaction neutropénique légère sans manifestations cliniques propres ?

Observation n° 75 (61-497).

Mme G..., 31 ans, présente depuis deux ans environ des angines à répétition, traitées par divers antibiotiques et en particulier, très souvent, par le Chloramphénicol.

Elle fait ensuite une otite purulente suivie de parotide qu'on traite encore par le Chloramphénicol. La guérison locale est obtenue mais le syndrome infectieux persiste. La malade est alors adressée dans le Service.

L'examen ne montre qu'une exocervicite.

L'hémogramme montre une neutropénie légère :

Hématies	4 400 000	Poly.neutro.	33 %
Leucocytes	5 400		

Le myélogramme est riche, parfaitement normal.

On discute le rôle de l'infection et du Chloramphénicol. Toutefois, la neutropénie persiste après la guérison de l'infection locale. Sous traitement (Pénicilline et Streptomycine) la fièvre tombe, mais la vitesse de sédimentation reste accélérée.

Un peu plus tard, la malade fait une infection urinaire, la neutropénie est, cette fois-ci, plus importante :

Leucocytes	3 800	Poly.neutro.	31 %

Sous la couverture du même traitement antibiotique, on envisage une amygdalectomie et la cautérisation du col. Ces interventions se pratiquent dans d'excellentes conditions. Peu après, l'hémogramme revient à des chiffres normaux.

Conclusion : On peut se demander si ces différents épisodes infectieux sont à l'origine de la neutropénie. Mais, la guérison de la suppuration otitique n'amène pas d'amélioration de l'hémogramme. Il est possible que le Chloramphénicol donné à plusieurs reprises et en particulier avant la constatation de la neutropénie, soit responsable du désordre sanguin. Dans ces conditions, les épisodes infectieux apparaîtraient chez une malade qui se défend mal contre les suppurations locales.

Les observations n° 122 et n° 75 sont des exemples dans lesquels on discute du rôle respectif de l'infection et de son traitement dans l'apparition du syndrome neutropénique.

4° Neutropénies et tuberculose

Les relations entre la tuberculose et les syndromes agranulocytaires posent des problèmes difficiles à résoudre (thèse de J. André faite dans le Service). (4)

La tuberculose semble à l'origine de syndromes neutropéniques dans plusieurs circonstances.

A. — *La tuberculose aiguë nécrosante multiviscérale* atteint le plus souvent l'adulte entre 35 et 40 ans. Elle correspond à des foyers de nécrose d'origine septicémique par voie hématogène. On trouve des foyers pulmonaires, hépatiques, spléniques. La moelle osseuse présente des aspects divers, riche avec ou sans hypoplasie d'une lignée, aplasique ou hypoplasique, avec infiltration lymphocytaire importante. Du point de vue clinique on note très souvent un syndrome hépato-spléno-ganglionnaire. Les désordres hématologiques sont très variables. On observe fréquemment des pancytopénies ou des granulopénies. L'observation suivante évoque ce processus :

Observation n° 85 (61-1000).

En juin 1960, M. M..., 28 ans, présentait une miliaire pulmonaire apyrétique bien améliorée par le traitement antibiotique. L'année suivante, il fait une poussée fébrile avec aggravation rapide de l'état général. Un cliché pulmonaire montre une micronodulation faisant évoquer une reprise de la miliaire. Malgré les antibiotiques antibacillaires associés aux corticoïdes, l'état général ne s'améliore pas.

Le malade est admis dans le Service. Le teint est jaunâtre, la température autour de 40°. L'examen met en évidence une ascite et une hépatosplénomégalie, une réaction pleurale aux deux bases et des signes électriques de péricardite. La radiographie pulmonaire montre une miliaire couvrant les deux champs pulmonaires.

L'hémogramme montre une anémie avec leuconeutropénie :

Hématies	3 900 000	Poly.neutro.	66
Leucocytes	2 000	Petits lympho.	4
Valeur globulaire	0,9	Grands lympho.	24
		Monocytes	6

Paradoxalement, la vitesse de sédimentation est très basse (1 mm à la première heure, 3 mm en 24 heures). Mais, le bilan hépatique est très perturbé avec protidémie très basse à 35 g par litre.

Les recherches de B.K. dans les crachats, les urines, le liquide d'ascite, la moelle osseuse, le liquide céphalo-rachidien restent négatifs.

La moelle est très riche et normale.

On doutait donc de la tuberculose, évoquant un autre processus de type réticulaire, mais la ponction-biopsie du foie révèle la présence d'une tuberculose miliaire avec de nombreux

et volumineux foyers inflammatoires et disparition d'une large partie du parenchyme hépatique.

Malgré le traitement, Isoniazide, Viomycine et Trécator, associés à une réanimation très importante, la maladie évolue vers une cachexie progressive et le décès.

La nécropsie montrait une tuberculose pulmonaire et hépatosplénique.

A noter que peu avant le décès, l'hémogramme était pratiquement normal :

Hématies	4 200 000	Poly.neutro.	86
Leucocytes	4 400	Petits lympho.	6
		Grands lympho.	1
		Monocytes	6
		Myélo.neutro.	1

B. — *L'infection bacillaire peut encore entraîner une ostéomyélosclérose.*

Observation n° 87 (57-1310).

M. B..., 35 ans, présente de nombreux antécédents où domine la tuberculose. L'épisode actuel débute par un épisode grippal d'installation brutale et, devant une pâleur intense, on fait un hémogramme qui montre une anémie avec neutropénie :

Hématies	1 800 000	Poly.neutro.	14 %
Leucocytes	1 600		

Vitesse de sédimentation : 66 mm en 1 heure.

On note de plus une monocytose.

Le malade entre dans le Service guéri de son épisode grippal, pour un bilan hématologique.

La température est normale. La rate est très augmentée à la percussion, mais difficilement palpable. Elle est radiovisible sur des clichés d'urographie pratiqués quatre ans auparavant. Il n'y a pas d'adénopathies. Le foie paraît normal.

L'hémogramme montre une pancytopénie :

Hématies	2 480 000	Poly.neutro.	7
Leucocytes	2 600	Petits lympho.	67
Plaquettes	48 000	Grands lympho.	26
Valeur globulaire	1,25		

La ponction sternale ne ramène pas de suc, mais on remarque que la table osseuse est très dure.

Vitesse de sédimentation : 17 mm en 1 heure.

On fait un bilan pour essayer d'expliquer cette anémie hyperchrome. On ne trouve aucun élément positif.

La recherche des anticorps froids est positive mais leur taux est faible et les hématies ne sont pas revêtues.

Au fond d'œil, on trouve des flaques hémorragiques paraissant dater d'un mois environ.

On évoque donc plusieurs hypothèses :
— on écarte celle d'une anémie macrocytaire ;
— un syndrome hémolytique ne paraît pas devoir être retenu;
— reste l'hypothèse d'une hémopathie maligne qu'on écarte provisoirement ;
— et, enfin, celle d'une tuberculose agissant par hypersplénisme ou par ostéomyélosclérose.

On traite ce malade par la Delta-Cortisone, 30 mg par jour, la streptomycine et l'isoniazide.

Malgré cela, l'anémie et la neutropénie s'aggravent et apparaissent des épistaxis.

Plusieurs tentatives de ponction médullaire restent infructueuses. La biopsie ramène une moelle adipeuse dont l'activité hématopoïétique est extrêmement faible, souvent nulle.

On monte la dose de Delta-Cortisone à 40 mg par jour, on fait des transfusions de globules de plasmatisés, et de la Tétracycline. L'état général s'améliore, la température revient à la normale, l'anémie semble de réparer progressivement. Mais, la neutropénie reste insensible à la thérapeutique.

On laisse sortir le malade provisoirement. Il poursuivra à domicile un traitement avec 20 mg de Delta-Cortisone et extraits de foie.

Il revient un mois après pour un état lipothymique avec pâleur. La température est à 39°. La vitesse de sédimentation à 130 mm en une heure. L'hémogramme montre une pancytopénie :

Hématies	1 830 000	Poly.neutro.	8 %
Leucocytes	2 100		
Plaquettes	17 600		

Malgré ce traitement, l'état général s'aggrave et apparaissent des ulcérations ano-rectales. Le décès surviendra peu après.

Conclusion : Il s'agit d'une aplasie médullaire pour laquelle on n'a pu retenir que la tuberculose comme étiologie possible. La dureté de la table osseuse sternale évoque un processus d'ostéomyélosclérose.

C. — La tuberculose peut encore déterminer une neutropénie, une pancytopénie par une tuberculose réticulotrope ou par une tuberculose splénique évoluant vers l'hypersplénisme. Cette hypothèse a été soulevée dans l'observation que nous venons de citer, mais devant l'aplasie médullaire on a dû l'écarter.

D. — Il faut enfin remarquer, à propos de neutropénies d'origine tuberculeuse, que seuls sont authentifiables les cas où la corticothérapie n'a pas précédé l'apparition de la tuberculose. La corticothérapie, en effet, se complique souvent de tuberculose, surtout sur un terrain hématologique déjà prédisposé par ailleurs.

5° Comment expliquer l'origine infectieuse d'une neutropénie ?

A. — Dans les suppurations localisées on a pu penser qu'il y avait une migration accumulative des polynucléaires vers le foyer d'inflammation. Cette hypothèse est un peu simpliste, mais elle pourrait expliquer la coexistence de la neutropénie et de la suppuration.

B. — Le rôle des toxines microbiennes semble primordial. Elaborées dans le foyer infectieux et libérées dans le sang, elles pourraient agir à la manière de certains toxiques médicamenteux créant des agranulocytoses « réactionnelles ». Ailleurs, elles agiraient directement sur les organes hématopoïétiques comme dans la tuberculose nécrosante polyviscérale. La toxine microbienne pourrait-elle agir par inhibition des centres nerveux ? Bringel a observé une agranulocytose à la suite d'un traumatisme crânien, Abicht à la suite d'un accouchement normal.

C. — Quant aux infections chroniques susceptibles de donner une splénomégalie, elles peuvent agir par la création d'un hypersplénisme secondaire. Dans ce cas, la neutropénie persiste après stérilisation de l'infection en cause et prend une allure chronique.

D. — LES NEUTROPENIES PAR HYPERSPLENISME

L'idée du rôle de la rate sur le nombre des éléments figurés du sang est très ancienne et remonte à Banti et Micheli qui préconisaient déjà la splénectomie comme traitement de l'ictère hémolytique congénital.

En 1912, Isaac émet l'hypothèse d'une fonction endocrine de la rate.

En 1916, Kaznelson montre l'effet favorable de la splénectomie sur le purpura thrombopénique.

C'est en 1939 que Wiseman et Doan (70-71) décrivent la neutropénie splénique primitive dont le tableau réunit leucopénie, neutropénie et grosse rate et traitée avec succès par la splénectomie.

On s'apercevra par la suite que la neutropénie est rarement isolée. Doan et Wright vont donner à la maladie le nom de pancytopénie splénique primitive.

Enfin, on démontrera la possibilité d'hypersplénismes secondaires à diverses maladies de la rate.

Nous ferons dans ce chapitre de nombreux emprunts aux travaux de la Clinique Médicale Sud (Professeur Tapie, Professeur Gadrat [51, 57, 63, 64, 65, 66]).

On peut définir l'hypersplénisme de la façon suivante :

Il s'agit d'un état pathologique caractérisé :

1. — Sur le plan hématologique :
   - par une cytopénie portant sur une, deux ou les trois lignées,
   - contrastant avec l'aspect normal ou même hyperplasique de la moelle.
2. — Cliniquement par les conséquences de cette cytopénie :
   - syndrome anémique avec hémolyse souvent associée,
   - syndrome neutropénique avec fièvre et ulcérations,
   - syndrome thrombopénique avec hémorragies.
3. — Sur le plan étiologique par la pluralité des causes de l'hypersplénisme.
4. — Anatomiquement, l'augmentation des images

de macrophagie au niveau de la rate (ce phénomène n'est pas toujours évident).

5. — Du point de vue thérapeutique, par l'habituelle efficacité de la splénectomie.

1° La neutropénie dans le cadre de l'hypersplénisme primitif

A. — La neutropénie (isolée) splénique primitive (70-71).

Il s'agit d'une affection rare si l'on s'en tient à la stricte définition, c'est-à-dire la diminution des seuls neutrophiles.

B. — *La pancytopénie splénique primitive.*

Nous venons d'en définir les caractères.

L'observation des Professeurs Tapie *et* Monnier est en tous points caractéristique (57-66) :

Jeune fille de 16 ans entrée avec un tableau d'hémopathie maligne avec anémie, leuconeutropénie et thrombocytopénie, splénomégalie et température.

Le myélogramme est normal.

On évoque le processus d'hypersplénisme, le diagnostic de pancytopénie splénique primitive de Doan et Wright est porté.

La présence dans le sang d'auto-anticorps fait instituer un traitement par l'hormone corticosurrénale qui s'avère sans effet durable.

Après trois séances de radiothérapie splénique très mal supportée, la splénectomie est envisagée comme l'unique chance de sauver la malade.

Après une préparation énergique par transfusions de globules et de plasma, l'intervention est pratiquée dans d'excellentes conditions.

Les résultats sont spectaculaires et se révèleront durables.

Dans l'observation suivante on peut soulever l'hypothèse hypersplénisme.

Observation n° 89 (62-1367).

M. B..., 52 ans, présente une splénomégalie découverte il y a un an, mais il a refusé alors le bilan hématologique qui lui a été proposé.

Il entre dans le Service pour :

— d'une part, un érythème pellagroïde des mains et du visage à caractère secondairement purpurique et un purpura pétéchial des membres inférieurs ;

— d'autre part, pour sa splénomégalie.

Son état général est bon, sa température normale. Mais, la splénomégalie est très importante arrivant jusqu'à la fosse iliaque. L'examen clinique, par ailleurs, ne montre rien d'anormal.

L'hémogramme met en évidence une pancytopénie :

Hématies	3 600 000	Poly.neutro.	10 %
Leucocytes	7 200	Petits lympho.	90
Plaquettes	43 000	Grands lympho.	4

— Vitesse de sédimentation : 115/120
— Réticulocytes : 1 %
— Rétraction du caillot normale.
— Fer sérique : 62 gammas.
— La moelle est pauvre avec :
Série granulocytaire : 9,8 %
Série hyaline : 52,2 %
Série érythrocytaire : 38 %
Mégacaryocytes peu nombreux.

Signalons enfin qu'à l'urographie le rein gauche est refoulé par la rate.

On a donc une pancytopénie avec moelle pauvre, mais active et on émet plusieurs hypothèses :

— ou bien, il s'agit d'un hypersplénisme ;
— ou bien, il s'agit d'une lymphocytose, celle-ci pouvant provenir, soit d'une lymphomatose à forme splénomégalique, soit d'un lymphosarcome de la rate au début. Ces deux diagnostics étant moins probables si l'on considère que la splénomégalie est ancienne.

De toute façon, on commence par traiter le malade par la Delta-Cortisone à la dose de 30 mg par jour.

Bientôt, le purpura disparaît, l'état général s'améliore et l'hémogramme devient :

Hématies	4 700 000	Poly.neutro.	17
Leucocytes	4 000	Poly.éosino.	1
Plaquettes	75 000	Petits lympho.	78
		Grands lympho.	4

La splénomégalie demeure inchangée. On peut, semble-t-il, éliminer une lymphocytose.

On laisse sortir ce malade en excellent état général. Il continuera la Delta-Cortisone à domicile.

Très récemment, on le revoit ; l'état général est toujours aussi satisfaisant. Mais, la rate est inchangée et la neutropénie accentuée.

Leucocytes	3 200	Poly.neutro.	9 %
		Lymphocytes	39 %

On baisse la dose de Delta-Cortisone à 20 mg par jour.

Conclusion: L'hypersplénisme semble très probablement responsable des désordres sanguins. Mais, la maladie est actuellement bien supportée. La splénectomie, pour le moment, n'a pas été jugée nécessaire. Seule, l'évolution ultérieure pourra confirmer cette hypothèse.

2° Les neutropénies dans le cadre des hypersplénismes secondaires

L'hypersplénisme peut être soupçonné quand, au cours de l'évolution d'une maladie à tropisme splénique, on constate une cypopénie périphérique, alors que la moelle a une activité sensiblement normale.

A. Dans les maladies infectieuses et parasitaires

1. — *Le Kala-Azar.*

Cette maladie s'accompagne volontiers d'hypersplénisme (Charocopos - 15).

Les troubles hématologiques peuvent persister, malgré le traitement suivi. La splénectomie ne se propose plus d'enlever le réservoir de parasites, mais vise à supprimer l'hypersplénisme.

Observation du Professeur Tapie (64).

Malade chez qui après stérilisation du Kala-Azar persiste une splénomégalie irréductible avec neutropénie et anémie hémolytique. Seule, la splénectomie amène une guérison spectaculaire.

2. — *Le paludisme.*

De la même manière, après une longue évolution le paludisme pourrait entraîner un hypersplénisme.

3. — *La tuberculose splénique*, qui a fait l'objet d'une étude approfondie par le Professeur Tapie (63) peut s'accompagner d'hypersplénisme et conduire à la splénectomie. L'observation suivante illustre bien de telles formes de tuberculose splénique (observation du service du Professeur Tapie [4]).

Homme de 43 ans. Dans les antécédents deux épisodes avec ascite puis une tuberculose osseuse. La troisième ascite s'accompagne de splénomégalie. On conclue à une tuberculose splénique. L'ascite regresse sous Novurit et Streptomycine.

Il revient dans le Service pour une hématémèse. La splénomégalie est confirmée. On note seulement une anémie. L'ascite guérit encore par Novurit et Streptomycine. Progressivement, la pancytopénie se complète, les hématémèses se répètent. La splénectomie est un succès.

4. — *La brucellose.*

Il est possible de relever des cas semblables à propos de la brucellose.

5. — *La syphilis splénique.*

Les professeurs Tapie, Gadrat et coll. (65) ont récemment publié un cas de syphilis tertiaire avec hypersplénisme secondaire.

Il s'agissait d'un homme de 45 ans porteur d'une syphilis hépatosplénique associée à une anémie à 3 500 000, à une neutropénie à 27 % et à une moelle osseuse assez riche. Le traitement spécifique n'eut qu'une efficacité relative ; seule, la splénectomie supprima ces phénomènes d'hypersplénisme.

A propos des hypersplénismes secondaires aux maladies infectieuses, on ne peut s'empêcher de remarquer que nous avons déjà cité les mêmes maladies dans le chapitre des neutropénies d'origine infectieuse. En effet, devant une neutropénie (ou cytopénie) attribuée à une infection deux phénomènes pourraient se produire. Le germe pourrait agir par la toxicité directe dans leur première éventualité. Il pourrait aussi provoquer une réaction particulière du système réticuloendothélial de la rate entraînant un hypersplénisme secondaire.

B. La neutropénie par hypersplénisme au cours des réticuloses

On cite des observations d'hypersplénisme dans la maladie de Brill-Symmers, la maladie de Gaucher, la sarcoïdose : des splénectomies ont pu donner de remarquables succès.

Dans la maladie de Hodgkin, et pourquoi pas, dans les leucoses, ne pourrait-on pas discuter du rôle de l'hypersplénisme dans la pancytopénie?

C. Dans les autres maladies de la rate avec splénomégalie et hémorragies digestives

On a pu observer des exemples d'hypersplénisme secondaire au cours de la maladie de Banti, de syndromes bantiens ou de splénomégalie congestive par hypertension.

La splénectomie, associée parfois à l'anastomose porto-cave, permet d'obtenir des guérisons durables.

Observation du Professeur Tapie :

En 1956, dans le Service, on a pu observer un cas de pancytopénie survenant sur tableau associant splénomégalie et hémorragies digestives. L'examen histologique du foie montrait une cirrhose de type cicatriciel. La splénectomie fut un succès.

Observation n° 88 (61-976).

Depuis trois ans, Mme G..., 49 ans, présente des crises d'aspect pseudo-palustre et des phénomènes douloureux épigastriques sans horaire précis.

Elle entre dans une clinique chirurgicale pour cure de hernie ombilicale. Le bilan biologique pratiqué alors montre un taux de prothrombine à 34 %, une vitesse de sédimentation très accélérée et une protidémie à 90 g/litre. On trouve une neutropénie légère à 55 % avec 5 420 leucocytes. La moelle est riche sans altération majeure. Devant une hépato-splénomégalie, on évoque le diagnostic de Kala-Azar.

A l'entrée dans le Service, la malade est pâle avec décoloration des conjonctives, subfébrile. L'état général est relativement satisfaisant. Le foie déborde de deux travers de doigt, dur, indolore. La rate est hypertrophiée, palpable. On retrouve quelques adénopathies crurales, axillaires, sous-maxillaires. L'examen clinique ne montre rien d'anormal par ailleurs.

Sur un premier hémogramme, on ne retrouve pas de neutropénie, mais quelques jours après :

Hématies	3 200 000	Poly.neutro.	38 %
Leucocytes	2 800	Poly.baso.	1 %
		Petits lympho.	20 %
		Grands lympho.	21 %
		Monocytes	14 %

La moelle osseuse est riche, sans éléments anormaux.

L'électrophorèse montre une très forte hyper-gamma-globulinémie à 56,1 %.

Le squelette est radiologiquement normal.

Il n'y a pas de Leischmania dans la moelle.

La ponction-biopsie du foie montre une cirrhose avec sclérose et épi et intra-nodulaire.

On conclue donc à une cirrhose avec dysglobulinémie et hypersplénisme.

Par la suite, on ne retrouvera pas la neutropénie et l'anémie.

Conclusion : Peut-on conclure à un hypersplénisme d'évolution favorable ?

D. L'hyperplénisme dans les collagénoses

Dans cette catégorie de maladies l'hypersplénisme ne semble pas exceptionnel.

Dans le cadre de la polyarthrite chronique rhumatismale, il s'associe aux autres manifestations de la maladie pour constituer le syndrome de Felty.

Le lupus érythémateux disséminé est aussi générateur d'hypersplénisme (Michael).

Dans ces cas, seul le syndrome pancytopénique est influencé par la splénectomie dont l'indication se poserait assez rarement.

3° Aperçu sur le mécanisme physiopathologique des neutropénies par hypersplénisme (57)

Diverses théories ont été avancées.

1. — L'hypersplénisme est une exagération de la fonction cytolytique de la rate. Wiseman et Doan ont rencontré des images d'exagération de macrophagie au niveau de la rate.

2. — La rate est un frein de l'hématopoïese et surtout de l'hémocytodiérèse (de la « diabase ») (Abrami). Peut-on assimiler la rate à une glande endocrine sécrétant la « splénine » ? Cette hormone n'a jamais pu être isolée.

Mais la question a été remise à l'ordre du jour par Bernard, Mathe et Auvert (10), sur des études expérimentales.

Ils détournent le sang veineux splénique du trajet de la veine porte pour éviter l'inactivation d'une hormone par le foie. Ils obtiennent ainsi une cytopénie des trois lignées médullaires alors que la moelle osseuse ne semble pas touchée.

3. — L'hypersplénisme comporte histologiquement une réaction du système réticuloendothélial. Celle-ci entraîne une multiplication des plasmocytes jeunes très riches en acide ribonucléique (pyroninophiles) auxquels on attribue la production des anticorps.

Les recherches biologiques se sont avérées positives pour les anticorps antiérythrocytaires et plus récemment par Dausset pour les anticorps antileucocytaires.

Ces théories peuvent paraître très éloignées mais il est probable que les trois mécanismes s'associent pour aboutir à l'hypersplénisme.

Chapitre II

LES NEUTROPENIES IDIOPATHIQUES OU PRIMITIVES

Devant un syndrome agranulocytaire ou neutropénique on se préoccupe d'abord de rechercher une étiologie. Nous avons vu les différents cadres étiologiques. Ils sont nombreux et la recherche peut être longue et difficile. Mais bien souvent on se trouve devant un syndrome idiopathique.

Nous allons étudier cette question sous deux aspects :

1. — La description clinique des syndromes neutropéniques idiopathiques ;

2. — Devant un syndrome neutropénique idiopathique on peut se demander s'il est vraiment primitif, si l'enquête étiologique a été poussée assez loin, si nos moyens de diagnostic sont suffisants. Ces questions nous amèneront à parler de la physiopathologie des syndromes neutropéniques.

A. — ETUDE CLINIQUE DES SYNDROMES NEUTROPENIQUES D'ALLURE IDIOPATHIQUE

Trois critères servent habituellement à classer ces malades :

1. — la neutropénie peut être isolée ou associée à une atteinte des autres lignées ;
2. — la moelle peut être riche, hypoplasique ou aplasique ;
3. — l'évolution peut être aiguë ou chronique.

1° Les neutropénies associées a une atteinte des autres lignees

A. L'aplasie médullaire aiguë

C'est l'aleucie hémorragique de Franck ou la panmyélophtysie.

Elle est constituée par l'association des manifestations cliniques de l'anémie, d'un syndrome hémorragique et de la neutropénie, pouvant se succéder dans leur apparition ou s'intriquer d'emblée. Le début est en général brutal. La moelle prélevée est pâle et fluide. Les éléments des lignées myéloïdes disparaissent ou restent très rares au profit des leucocytes mononucléaires lymphocytes, monocytes et plasmocytes. L'évolution est très rapide.

Observation n° 91 (59-1119).

M. B..., 60 ans, présente une période d'asthénie de quelques mois au bout de laquelle on fait un hémogramme :

Hématies	1 400 000	Poly.neutro.	44 %
Leucocytes	2 000		
Plaquettes	30 000		

Malgré les transfusions sanguines, cet état ne s'améliore pas et bientôt apparaissent des épistaxis irréductibles.

A l'entrée dans le Service, on est frappé par la pâleur de la peau et des muqueuses. L'asthénie est extrême avec dyspnée. La température est à 40°, les extrémités froides. Il n'y a ni splénomégalie ni adénopathie, seulement une légère hépatomégalie. Dans la gorge, on trouve des caillots. On entend un souffle systolique de pointe.

L'hémogramme :

Hématies	1 500 000	Poly.neutro.	34 %
Leucocytes	600	Petits lympho.	48
Plaquettes	150 000	Grands lympho.	8
		Monocytes	4
		Plasmocytes	4
		Myélo-neutro	2

Vitesse de sédimentation : 162/166.

Le myélogramme :

Poly.neutro.	3 %
Lymphocytes	85 %
Plasmocytes	10 %
Plasmocytes jeunes	1,3 %
Erythroblastes	0,7 %
Mégacaryocytes ?	

On ne retrouve pas d'étiologie toxique à cette aplasie médullaire. Une plasmocytose maligne est éliminée devant une prothrombinémie à 46 g/litre sans migration anormale à l'électrophorèse.

Malgré le traitement : Deltacortisone 100 mg par jour, transfusions sanguines et antibiotiques, le malade est décédé en quelques jours.

B. **Les formes moins sévères :**

On peut assister à toutes les variations dans l'intensité du syndrome clinique, dans l'aspect du médullogramme qui peut être simplement hypoplasique ou montrer des arrêts de maturation.

L'évolution peut être plus ou moins longue ou à rechutes. Le traitement amène des améliorations plus ou moins satisfaisantes et durables.

Nous citerons quatre de nos observations :

1. — Dans l'observation suivante le décès survient rapidement malgré une certaine activité de la moelle :

Observation n° 98 (62-836).

Ce jeune malade de 17 ans et demi est hospitalisé pour un purpura s'accompagnant d'épistaxis et d'hématuries.

A l'entrée, l'état général est très altéré avec asthénie et pâleur très intense. On note un purpura pétéchial et ecchymotique au niveau des membres inférieurs, des hémorragies conjonctivales, des gingivorragies, une hématurie modérée. La rate est percutable. Il y a trois à quatre adénopathies volumineuses au niveau de la chaîne cervicale. Le fond d'œil montre des hémorragies en plages disséminées.

On ne retrouve aucune étiologie toxique par l'interrogatoire. On se trouve donc devant un tableau de leucose.

L'hémogramme révèle une pancytopénie :

Hématies	3 000 000	Poly.neutro.	57
Leucocytes	2 400	Poly.éosino.	1
Plaquettes	50 000	Petits lympho.	9
		Grands lympho.	21
		Monocytes	12

La moelle est assez riche, mais avec diminution des lignées myéloïdes :

Série granulocytaire	39,8 %
Lymphocytes	46 %
Monocytes	0,6 %
Plasmocytes	4,4 %
Erythroblastes	9,2 %

Mégacaryocytes : exceptionnels.

De plus, on note quelques îlots d'érythroblastose et de plasmocytose.

On met le malade en traitement par les transfusions de sang, le plasma concentré, les corticoïdes intraveineux à haute dose. Malgré cela, la pancytopénie s'aggrave et devient :

Hématies ..... 1 200 000 Poly.neutro. ..... 7 %
Leucocytes ..... 1 600 Lymphocytes ..... 93 %
Plaquettes inférieures à 5 000

Les épistaxis reprennent et le malade sombre dans un coma méningo-encéphalique probablement par hémorragie diffuse. Ce coma précède de peu le décès.

Conclusion : Il est possible qu'il s'agisse d'une cryptoleucose. Mais, le malade est mort d'une pancytopénie irréductible sans qu'on puisse affirmer ce diagnostic.

2. — Dans cette observation, au contraire, l'évolution prend une allure chronique malgré une atteinte profonde de la myélopoïese.

Observation n° 106 (59-644).

La maladie de M^me^ B..., 52 ans, débute par une congestion pulmonaire suivie d'une longue période d'asthénie avec état subfébrile (37°-38°). Un hémogramme donne le résultat suivant :

Hématies ..... 3 000 000 Poly.neutro. ..... 59 %
Leucocytes 1 100

A l'entrée dans le Service, M^me^ B... est fébrile (38°), asthénique, pâle. Les téguments et la bouche sont normaux. On note une discrète hépatosplénomégalie.

L'hémogramme confirme le précédent.

Le myélogramme montre un étalement dense en éléments cellulaires dont la plupart sont altérés. La majeure partie des éléments identifiables est constituée de cellules mononucléées à chromatine réticulaire mais rarement nucléolées. Les éléments propres de la moelle sont en minorité mais en nombre très variable selon les champs et généralement polymorphes appartenant à toutes les lignées. Les mégacaryocytes sont relativement nombreux.

Le bilan clinique et paraclinique ne permet de retenir aucun élément en faveur d'une étiologie quelconque.

On traite cette malade par du plasma et des transfusions sanguines. En cours d'hospitalisation, apparaît une infection urinaire avec staphylocoques pathogènes qu'on parvient à guérir par un traitement antibiotique associé. Un nouvel hémogramme montre une amélioration de l'anémie mais la neutropénie persiste.

Toutefois, devant l'amélioration persistante du syndrome clinique, on laisse sortir la malade.

Mme B... est réhospitalisée 9 mois après. L'état général s'est aggravé, elle est amaigrie, asthénique, subfébrile. On note des hématomes au niveau des bras et la face interne de la joue gauche est le siège d'une ulcération. La rate est très légèrement hypertrophiée, il n'y a pas d'adénopathies.

Sur l'hémogramme, on retrouve la pancytopénie :

Hématies	4 400 000	Poly.neutro.	47 %
Leucocytes	2 000		
Plaquettes	37 000		

De nouveau, le bilan général ne permet pas de retrouver une étiologie à ce syndrome. La malade sortira du Service dans un état général presque satisfaisant. Elle est dirigée vers un hôpital secondaire.

3. — L'observation suivante nous a posé le problème d'une leucose aiguë :

Observation n° 97 (60-991).

Mme B..., 46 ans, présente un syndrome fébrile d'allure grippale suivie d'une période d'asthénie prolongée, bientôt compliquée d'une pâleur subictérique, d'œdème des membres inférieurs et de ménorragies. L'hémogramme est alors très perturbé:

Hématies	1 950 000	Poly.neutro.	39 %
Leucocytes	2 200	Petits lympho.	40 %
		Grands lympho.	4 %
		Paraleucoblastes nucléolés	5 %
		Paraérythroblastes jeunes	12 %
		Hématies nucléées	30 %

A l'entrée dans le Service, la malade est pâle, subfébrile, asthénique, dyspnéique. L'examen de la bouche montre un œdème gingival, des ulcérations gingivales superficielles en regard des dernières molaires, un piqueté hémorragique à la face interne de la joue gauche, une rougeur diffuse du voile et des amygdales. Les membres inférieurs sont le siège d'hématomes. Il n'y a pas d'adénopathies, pas d'hépatomégalie, la rate est légèrement percutable. Pas de douleurs osseuses. Un souffle systolique anémique.

L'hémogramme à l'entrée :

Hématies	2 400 000	Poly.neutro.	31
Leucocytes	2 600	Petits lympho.	52
Plaquettes	6 000	Grands lympho.	6
		Monocytes	5
		Leucoblastes	6
		Normoblastes	17 %

La moelle est assez dense :

Série granuleuse ..	25 %	Myéloblastes	5
		Promyélocytes	2,4
		Myélo-neutro	4,4
		Métamyélo-neutro.	3,8
		Poly.neutro.	9,2
		Poly.éosino.	0,4
Série hyaline	2,4 %		
Erythroblastes	72 %		
Mégacaryocytes ..	? ? ?		

On envisage deux hypothèses :

1° — celle d'une leucose aiguë (mais il n'y a pas de hiatus leucémique sur le myélogramme) ou d'une érythroleucose ;

2° — celle d'un syndrome d'irritation médullaire de pronostic relativement favorable.

On fait plusieurs transfusions sanguines, le taux des hématies remonte, la neutropénie et la thrombopénie persistent. Les leucoblastes ne sont pas retrouvés sur l'hémogramme. Le taux des normoblastes tombe à 2 %.

Mais, l'évolution se complique :

— d'accidents hémorragiques : hématémèses et purpura pétéchial ;

— d'un abcès de la lèvre supérieure s'accompagnant de polynucléose (10 100 — 85 %) ;

— d'une reprise de l'anémie (2 600 000).

On traite alors cette malade par antibiotiques associés et 80 mg par jour de Deltacortisone, des transfusions de globules et de plasma.

Peu après, l'hémogramme montrait une réaction leucémoïde laissant un léger espoir d'évolution favorable :

Hématies	2 100 000	Poly.neutro.	32
Leucocytes	3 900	Petits lympho.	14
Plaquettes	25 000	Grands lympho.	12
		Monocytes	18
		Leucoblastes	3
		Métamyélo.neutro.	3
		Myélo.neutro.	2
		Plasmocytes	1
		Normoblastes	20 %

Donc, pas de hiatus leucoblastique.

Mais, le lendemain, la température montait à 40°, premier signe de localisations purulentes multiples et trois jours après commençait un coma hyperthermique terminal.

Conclusion : On peut conclure à une aplasie médullaire sans étiologie décelable et qui, contre toute attente, n'a pas présenté de virage leucoblastique. Une infection généralisée a accéléré l'évolution, ne laissant pas le temps aux phénomènes de régénération de rétablir l'équilibre hématologique.

4. — Dans certains cas enfin le médullogramme est normal et le syndrome ne mérite plus le nom d'aplasie médullaire mais de pancytopénie.

Observation n° 111 (61-590).

M. P..., 73 ans, présentait depuis huit jours une plaque ecchymotique à la jambe droite et un purpura des membres inférieurs.

A l'entrée, le malade est obnubilé, asthénique. La température est normale. Il se plaint de douleurs vagues des membres inférieurs et d'une dyspnée d'effort.

Le foie et la rate sont de volume normal, il n'y a pas d'adénopathie palpable. Le signe du lacet est positif.

— L'hémogramme montre une pancytopénie :

Hématies	2 800 000	Poly.neutro.	46 %
Leucocytes	4 000	Poly.éosino.	2
Plaquettes	8 400	Petits lympho.	15
		Grands lympho.	11
		Monocytes	16

— La neutropénie confirme par la suite :

Leucocytes	3 000	Poly.neutro.	41 %

— La moelle est riche et ne présente rien à signaler en dehors d'une réaction normoblastique à 55,6 %.

— Vitesse de sédimentation : 78/135.

— L'enquête étiologique clinique et paraclinique reste sans résultat devant cette pancytopénie avec moelle normale. Ce malade est mis en traitement par la Delta-Cortisone, 20 mg par jour, associée à des sédatifs banaux et de la vitamine K 1.

L'hémogramme s'améliore :

Hématies	3 200 000	Poly.neutro.	79 %
Leucocytes	2 700		
Plaquettes	160 000		

Mais, la vitesse de sédimentation reste accélérée.

Le malade sort, réclamé par la famille, en assez mauvais état général.

2° Les agranulocytoses pures

Les agranulocytoses pures sont bien moins fréquentes que les pancytopénies avec ou sans aplasie médullaire. Elles peuvent être aiguës ou chroniques.

A. La maladie de Schultz

représente la forme aiguë des agranulocytoses pures.

A propos de l'historique nous avons déjà défini ses caractères d'une manière schématique par une série de critères positifs et négatifs.

Nous nous proposons maintenant de décrire le tableau clinique et hématologique.

1. — Le début clinique est brutal. Il s'agit le plus souvent d'une femme de 30 à 60 ans qui est prise d'un malaise, de fièvre, de frissons, de douleurs pharyngées. Très vite un état alarmant est atteint, la fièvre est élevée, l'asthénie extrême.

Ailleurs, le début clinique serait précédé d'une période assez longue d'asthénie progressive. Mais les accidents initiaux sont de toute façon d'installaion brutale (l'installation progressive des symptômes serait pour certains un argument en faveur d'une agranulocytose infectieuse).

Les phénomènes buccopharyngés constituent le signe fondamental de l'agranulocytose, accompagnés d'un syndrome toxi-infectieux grave.

Les lésions ont un caractère franchement ulcéro-nécrotique avec caractère inflammatoire pauvre. Il s'agit d'ulcérations à fond sanieux, recouvertes d'un enduit pseudo-membraneux d'odeur putride et plus ou moins destructrices. Autour, la muqueuse est modérément œdématiée et rouge. L'absence de polynucléaires est incompatible avec une suppuration ou une adénopathie satellite. Ces lésions siègent sur les piliers, le voile du palais, la langue, les gencives, la face interne des joues, voire le larynx, ce qui peut entraîner des phénomènes dyspnéïques. Elles peuvent atteindre d'autres muqueuses, vulve, vagin, anus, conjonctives. Ces lésions constituent le signe fondamental et révélateur de l'agranulocytose. Mais elles peuvent apparaître tardivement et même dans quelques cas manquer.

L'état général est toujours profondément atteint. La fièvre est habituelle, souvent importante, souvent très

irrégulière. Le malade reste la plupart du temps lucide, dans certains cas il peut présenter du délire. Le visage est terreux mais sans décoloration anémique.

Schultz avait décrit dans trois observations sur cinq un ictère. Celui-ci débutait le deuxième ou le troisième jour. Cet ictère serait en réalité plus rare et d'apparition tardive.

Le foie et la rate sont normaux ou légèrement hypertrophiés. Il n'y a jamais d'adénopathies généralisées.

2. — Ce tableau est très évocateur de la maladie. L'étude hématologique viendra le confirmer.

Sur l'hémogramme, ce qui frappe de façon immédiate, c'est une leucopénie considérable : des chiffres de 1 000, voire de 800 ou 500 ne sont pas rares. L'opérateur a les plus grandes peines à réunir une cinquantaine de leucocytes pour établir un pourcentage : le taux des polynucléaires neutrophiles est de 1 ou 2 % par exemple. Les éléments mononuclés occupent donc presque toute la formule leucocytaire. Un pourcentage relativement important de monocytes a parfois été signalé, notamment dans les formes curables. On peut voir quelquefois une légère lymphocytose ou une petite réaction plasmocytaire.

Les hématies et les plaquettes sont en principe respectées dans l'agranulocytose pure. Un certain degré d'anémie ou de thrombopénie peut cependant être observé.

L'aspect typique de la moelle montre une aplasie élective de la lignée granulocytaire. Mais d'autres aspects peuvent se rencontrer. Sur une moelle en hyperplasie on peut voir un « arrêt de maturation » de Fitz-Hugh et Krumhaar avec, soit aspect promyélocytaire, soit aspect myélo-métamyélocytaire. L'aspect de la moelle peut encore être normal. Les lignées érythroblastique et mégacaryocytaire sont sensiblement respectées.

Sur le myélogramme aussi, on note souvent une augmentation du pourcentage des leucocytes mononucléaires surtout des plasmocytes (symptôme caractéristique).

3. — L'agranulocytose pure, essentielle, est classiquement mortelle. Dans les observations de Schultz, la mort survenait en quelques jours ou après deux ou trois semaines. Les malades mouraient de bronchopneumonie, de gangrènes en particulier au niveau des ulcérations, de septicémies suraiguës.

La mort pouvait encore survenir par extension de l'aplasie aux autres lignées médullaires.

Actuellement, la guérison est plus fréquente grâce aux traitements modernes. Mais pour beaucoup d'auteurs les cas de guérison correspondraient en réalité à des agranulocytoses toxiques ou virales dont l'étiologie est méconnue. Cette guérison se manifeste par une hyperplasie réactionnelle de la lignée granulocytaire médullaire et parfois par le passage dans le sang de cellules jeunes (réaction leucémoïde de Rohr). Rohr notait aussi le caractère favorable de l'éosinophilie et de la monocytose sanguine.

Cependant, il faut redouter le repeuplement de la moelle par des cellules trop jeunes (myéloblastes) pouvant faire craindre un virage en leucose aiguë (ou, plus vraisemblablement, qu'il s'agissait d'une cryptoleucose). C'est dans cette hantise qu'on guettera l'apparition d'adénopathies ou d'une splénomégalie.

Ailleurs, l'évolution retardée par le traitement prend une allure évolutive chronique. Il arrive alors que l'effet des corticoïdes s'épuise, que le malade ne puisse plus tolérer les transfusions sanguines. Les guérisons obtenues dans ces conditions sont en général précaires et laissent subsister une grande fragilité sanguine.

4. — L'observation suivante est un exemple de neutropénie pure idiopathique d'évolution favorable.

Observation n° 113 (62-684).

La maladie de M. E..., 64 ans, débute par une grande asthénie, accompagnée d'anorexie et d'un amaigrissement net. L'hémogramme montre une leucopénie à 540 par mm³.

A l'entrée dans le Service, le malade est obnubilé, subcomateux, la fièvre est oscillante autour de 39°. Il présente une stomatite modérée, la rate est légèrement percutable, le foie normal. On ne retrouve ni adénopathie ni syndrome hémorragique. En dehors d'un bilan hépatique légèrement perturbé, le bilan biologique standard est normal, les hémocultures sont stériles.

— L'hémogramme montre une leuconeutropénie :

Hématies	5 200 000	Poly.neutro.	30
Leucocytes	1 800	Poly.baso.	2
Plaquettes	115 000	Petits lympho.	30
		Grands lympho.	25
		Monocytes	9
		Plasmocytes	5

— Vitesse de sédimentation : 36/80.

— Le myélogramme montre un étalement assez riche avec :

Série granulocytaire	11,4 %	Myéloblastes	4,6
		Promyélo.	1,6
		Myélo.neutro.	1,6
		Métamyélo.neutro.	0,4
		Poly.neutro.	1
		Métamyélo.éosino.	0,2
		Poly.éosino.	0,4
		Baso.	1,6
Série hyaline	36,8 %	Lymphocytes	9,6
		Monocytes	0,8
		Plasmocytes	26,4
Normoblastes	51,8 %		
Mégacaryocytes ...	rares		

Nous nous trouvons donc devant une agranulocytose pure avec forte réaction plasmocytaire. Aucune étiologie, notamment toxique n'a pu être mise en évidence.

On met le traitement en cours avec cycline intraveineuse, corticoïdes et réhydratation. On assiste très vite à une amélioration clinique et au bout de huit jours, on a 17 800 leucocytes dont 74 % de poly.neutro. (sans passage de formes jeunes dans le sang).

La moelle est le siège d'une intense réaction granulopoïétique, la plasmocytose a disparu :

Série granulocytaire ..	93,4 %
Série hyaline	0,8 % (plasmocytes : 0 %)
Série érythrocytaire ...	5,8 %

Le malade est autorisé à sortir ; on lui conseille de poursuivre la Delta-Cortisone à la dose de 10 mg par jour.

On le reverra deux fois par la suite avec un hémogramme et un myélogramme normaux.

B. Les agranulocytoses chroniques primitives

Elles se rapprochent de la maladie de Schultz. Mais le tableau clinique est moins grave et surtout l'évolution prend une allure chronique. Les observations en sont très rares.

On décrit plusieurs formes cliniques dont certaines ont un caractère familial (Dreyfus [23]).

1. — L'agranulocytose chronique et cyclique évolue par poussées entre lesquelles la rémission clinique et hématologique est bonne.

2. — L'agranulocytose chronique sévère et définitive. Il y a des rémissions cliniques. Mais la neutropénie est constante.

3. — La granulopénie chronique bénigne, forme de l'enfant en général, apparaissant à l'occasion d'une infection bénigne. Contrairement aux deux formes précédentes, l'évolution est favorable avec disparition définitive en quelques mois ou quelques années.

4. — L'agranulocytose constitutionnelle à caractère familial évoluerait sous deux aspects :

— la forme de l'enfant est en général mortelle,

— la forme de l'adulte n'aurait pas de traduction clinique.

Seul l'hémogramme et le médullogramme montrent une insuffisance de la lignée granulocytaire : il s'agirait de la forme hétérozygote alors que la forme infantile serait homozygote.

5. — La forme du nouveau-né serait en réalité un cas particulier d'iso-immunisation foeto-maternelle.

La splénectomie et les différents traitements entrepris n'ont pas donné de résultats appréciables dans ces

formes d'agranulocytose chronique. Les antibiotiques permettent à certains malades de passer le cap d'une poussée.

L'observation suivante évoque le tableau d'une agranulocytose clycique. Les mêmes problèmes se posent qu'avec l'agranulocytose aiguë, quant à l'affirmation du rôle déterminant d'une cause toxique ou infectieuse.

Observation n° 63 (60-1232).

M. T..., 82 ans, présente une poussée d'agranulocytose pure. On retrouve quelques jours avant la prise de spécialités contenant du pyramidon. L'évolution est favorable. L'étiologie toxique semble très probable.

Mais, deux rechutes viennent compliquer le problème :
— la première apparaît après une poussée de furonculose et s'accompagne d'une dermite bulleuse. Dans le liquide des bulles, on trouve du staphylocoque doré pathogène. Cette fois-ci, le malade n'a pas absorbé de médicaments suspects ;
— la seconde poussée paraît absolument inopinée et guérit spontanément avant qu'on ait commencé toute thérapeutique.

La première rechute est-elle due à l'infection staphylococcique ou s'agit-il d'une agranulocytose cyclique essentielle comme le laisserait penser la troisième poussée ? Ou cette troisième poussée est-elle due à une agression inconnue ? Cette observation serait à verser dans le dossier qui plaide contre la nature essentielle de l'agranulocytose cyclique (3) et (11).

B. — DISCUSSIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le problème est de savoir si les neutropénies idiopathiques sont en fait primitives. La tendance de la majorité des auteurs modernes est de nier l'agranulocytose essentielle, le nombre d'observations restées sans étiquette s'expliquant par la difficulté très fréquente d'un diagnostic étiologique correct par la pratique clinique et paraclinique actuelle. Ils laissent la parole à la médecine expérimentale, pensant qu'elle leur portera la preuve certaine que l'agranulocytose est toujours secondaire. Ils se basent pour cela sur un certain nombre d'arguments que nous allons essayer d'évoquer maintenant.

Les neutropénies semblent relever de deux grands types de processus pathologiques :

1. — les myéloses,

2. — les désordres périphériques.

1° Les myéloses neutropéniques

A. — Nous savons déjà qu'au cours des processus malins de la moelle hématogène, la prolifération locale semble gêner, comme par étouffement, la multiplication des lignées normales (leucoses, plasmocytoses malignes, sarcomes locaux, métastases, lymphogranulomatoses). Seule la meilleure connaissance de ces affections nous donnera en fait le mécanisme des cytopénies qui en résultent.

B. — Nous avons déjà entrevu le mode d'action des médicaments employés dans le traitement des hémopathies malignes et du cancer. Ils inhibent les mitoses (antimitotiques) par destruction des nucléoprotéines (agents alcoylants) ou par l'inhibition de leur synthèse (antimétabolites). On sait aussi que les radiations ionisantes agissent sur le noyau, surtout au moment de la mitose. Pendant la mitose, en effet, le noyau est beaucoup plus sensible et on obtient aisément des aberrations ou des monstruosités chromosomiques. Dans l'interphase, par contre, il est assez difficile de produire des altérations qui aboutissent à une dénaturation des structures nucléaires. Les lésions cytoplasmiques des radiations ionisantes ont été aussi bien étudiées. On a observé l'altération ou la destruction des mitochondries, de la membrane cellulaire, du centrosome et une dégénérescence vacuolaire.

C. — Beaucoup de travaux se sont orientés, avec les progrès de la biochimie, vers la recherche d'un facteur nécessaire à la granulopoïese qui aurait manqué au cours des neutropénies. On a accusé successivement l'adénine, la cystine (la culture de la moelle osseuse sur du sérum

de malades entraîne un trouble de la maturation des granulocytes amélioré par la cystine), le glutathion d'être insuffisants. Mais les essais thérapeutiques correspondants sont restés sans effet.

Les analyses cytochimiques ont été faites aussi sur les cellules irradiées. Elles montrent une raréfaction, puis une disparition, des groupements sulfhydriles R-SH. Cette constatation a été à l'origine de nombreux essais thérapeutiques par des acides aminés soufrés, rejoignant ce que nous venons de voir.

Le benzol se transforme dans l'organisme par oxydation en phénol et diphénol, qui aboutissent à des combinaisons soufrées. Celles-ci représenteraient des corps nocifs par la carence soufrée consécutive à la formation de ces sulfo-conjugués. (On peut faire remarquer ici que la toxicité du chloramphénicol serait due à la libération dans le sang d'un noyau nitrobenzénique, la benzénémie peut être augmentée chez des sujets traités par le chloramphénicol).

De toute façon, tous les essais thérapeutiques par les dérivés soufrés ou encore l'adénine, les acides désoxyri-bonucléiques ont été très décevants.

D. — Nous avons vu, à propos des syndromes neutropéniques toxiques mixtes, que le produit semble s'attaquer aux cellules jeunes de la moelle, en voie de multiplication. On pourrait invoquer une toxicité directe du produit mais comment expliquer les susceptibilités individuelles. Nous avons vu comment Albahary (3) imagine que l'agression, étant itérative, peut provoquer à moment donné une excitation lésionnelle plus importante que les autres, se traduisant alors par des manifestations cliniques. Même en admettant cette hypothèse, on peut se demander si la toxicité du produit est directe ou si elle correspond à un mécanisme allergique ou immunologique. Ce dernier type de syndromes neutropéniques semble faire la transition entre les myéloses

aplasiques et les neutropénies par désordre périphérique.

2° Les neutropénies par désordre périphérique

A. La théorie allergique

Du point de vue clinique d'abord on observait des neutropénies transitoires au cours des chocs. Widal les décrit au cours des chocs colloïdoclasiques, Chevallier au cours du choc post-arséno-benzolique. Elles se manifestent par une rafale nécrosante très précoce. Sur la lame de sang, on voit des polynucléaires fragmentés et nécrosés.

Du point de vue expérimental, on opposa l'impossibilité habituelle à obtenir des neutropénies toxiques par une dose unique et massive à l'expérience d'Eisler qui obtient chez le lapin un état granulopénique grave, après une série de chocs protéiques. Des travaux ultérieurs montraient que ce qui est vrai pour les protéines l'est aussi pour des substances organiques et même métalloïdiques ou métalliques.

De ces expériences allaient naître la théorie allergique faisant de l'agranulocytose un phénomène réactionnel (Albahary [3]). Toutes ces substances peuvent acquérir leur pouvoir antigénique en s'unissant à une protéine qui leur sert de véhicule. Il doit exister, beaucoup plus souvent qu'on ne le suppose, des réactions granulopéniques infracliniques, trop brèves ou trop modérées pour avoir une traduction clinique. De telles anomalies doivent se renouveler pour des sollicitations de plus en plus anodines et aboutir chez un sujet plus sensible qu'un autre à une agranulocytose vraie lors d'une dernière incitation plus vivement ressentie.

Il n'est pas illogique de penser qu'en dehors des médicaments réputés pour leur toxicité sur la lignée blanche, beaucoup de substances insoupçonnées jouent occasionnellement un rôle de réactogène, soit d'emblée par un mécanisme d'intolérance, soit secondairement

après sensibilisation spécifique ou non. Des protéines, des toxines microbiennes, des aliments entrent peut-être en ligne de compte comme pour certains asthmes allergiques.

On peut aussi imaginer que la substance réactogène peut s'unir non plus à une protéine mais au leucocyte lui-même (ou peut-être encore aux deux).

Nous avons vu comment MOESCHLIN avait étudié le mécanisme des neutropénies dues au pyramidon. Le pyramidon s'unirait au leucocyte et à une protéine pour former un allergène.

B. Les neutropénies immunologiques

Les travaux de MOESCHLIN lui ont permis en outre de mettre en évidence, à propos de l'agranulocytose au pyramidon, une leucoagglutinine susceptible d'agglutiner *in vitro* les leucocytes en présence de pyramidon.

Depuis, on a trouvé des agglutinines ailleurs que dans les neutropénies médicamenteuses. A partir de ces découvertes naissait la théorie immunologique.

1. — Cette théorie suppose l'existence d'antigènes leucocytaires et des anticorps correspondants.

Les antigènes leucocytaires ont été étudiés à l'aide de sérums d'animaux immunisés contre les leucocytes humains. Il semble en exister plusieurs variétés conférant des spécificités de plus en plus précises (DAUSSET [19]), spécificité d'espèce, spécificité leucocytaire, spécificité de lignée leucocytaire et surtout spécificité de groupe. Les leucocytes semblent non seulement porteurs des antigènes A et B érythrocytaires mais aussi d'antigènes spécifiques ou communs avec les plaquettes et les tissus (ces derniers sont importants dans l'étude des greffes tissulaires).

Les anticorps humains antileucocytaires semblent aussi être de plusieurs types, leucolysines, leuco-opsonines, leuco-précipitines, leucoinhibiteurs. Mais à propos

des neutropénies on n'a jamais pu incriminer que des leucoagglutinines dont le rôle est peut-être complété par les leucolysines. De plus, des substances de nature inconnue, agissant *in vitro* contre les leucocytes, semblent aussi être des anticorps.

On a retrouvé ces anticorps non seulement dans l'agranulocytose au pyramidon, mais aussi dans bon nombre de neutropénies idiopathiques et chez les polytransfusés.

2. — La confrontation de ces recherches et de l'étude des circonstances cliniques des neutropénies par désordre périphérique allaient permettre de classer les anticorps antileucocytaires de la façon suivante (Ducos [28]).

1° Les anticorps antileucocytaires dits « allergiques » n'agissent qu'en présence d'un haptène (pyramidon) ;

2° Les iso-anticorps antileucocytaires apparaissent :

— soit à la suite de transfusions : 15 % des sujets présentent des anticorps antileucocytaires à partir de la troisième transfusion, mais il ne semble pas y avoir de rapport entre ces anticorps et une neutropénie dans la plupart des cas. Les anticorps semblent surtout responsables des chocs transfusionnels ;

— soit par iso-immunisation fœto-maternelle étudiée par Vanrood. On a vu par exemple une femme transfusée par son mari, ayant fait deux fausses-couches, ayant trois enfants normaux et trois enfants ayant présenté une leucopénie à la naissance. Le sérum de la mère agglutinait les leucocytes des trois enfants leucopéniques, n'agglutinait pas les leucocytes des trois enfants normaux.

3° Les autoanticorps antileucocytaires.

En abordant leur étude, nous entrons dans le domaine des hypothèses, s'appuyant sur la découverte

d'anticorps antileucocytes chez certains sujets leucopéniques. On a tenté d'appliquer aux leucocytes (et aux plaquettes) ce que l'on sait du mécanisme des anémies hémolytiques. Mais on s'aperçoit bien souvent que les techniques utilisées pour mettre en évidence les anticorps ont été reconnues par la suite non spécifiques et surtout on n'a jamais pu prouver que les anticorps trouvés dans le sérum d'un sujet leucopénique étaient capables d'agglutiner les globules du sujet lui-même (en remarquant toutefois qu'il est pratiquement impossible de se procurer des globules blancs chez un sujet leucopénique).

Par contre, Dausset (21) a trouvé positif un test de consommation de l'antiglobuline sur les leucocytes (et les plaquettes). Mais plusieurs objections peuvent être portées :

— Il ne semble pas y avoir de grandes différences d'évolution entre les leucopénies à moelle riche avec anticorps et les leucopénies où le test est négatif. Dans tous les cas, la thérapeutique et ses résultats sont les mêmes.

— Le fait d'avoir un test positif permet-il d'affirmer qu'il s'agit d'auto-anticorps ? Il s'agit bien souvent de malades polytransfusés. D'autre part les globules blancs semblent capables d'adsorber les protéines d'une manière non spécifique. A moins que cette adsorption de protéines non spécifiques soit le fait de globules blancs constitutionnellement malades, ce qui soulève le problème du terrain sur lequel nous reviendrons.

4° Un cas particulier retient les immunologistes, c'est celui du Lupus Erythémateux Disséminé (L.E.D.). On découvrait chez ces malades un certain nombre de substances antileucocytes soupçonnées devant la découverte des cellules de Hargrave et du phénomène de Haserick :

- substances anticytoplasmiques : les unes sont proba-

blement des isoanticorps post-transfusionnels, alors que d'autres seraient des auto-anticorps spécialement dirigés contre les antigènes endocellulaires ;

- substances antinucléaires :

  — les unes à spécificité antinucléoprotéines ne sont pas propres au L.E.D. et peuvent être rencontrées dans certains cas de polyarthrite chronique évolutive ;

  — les autres, anti-D.N.A., seraient spécifiques du L.E.D., décelables par le test de consommation de l'antiglobuline, disparaissant sous l'effet de la thérapeutique. Ce dernier facteur semble assez proche du facteur Haserick.

5° Nous avons déjà évoqué le mécanisme des neutropénies par hypersplénisme.

Nous rappellerons le rôle de la rate sur l'hémocytodiérèse, le rôle possible d'une hormone splénique.

Nous voulons ici parler surtout du rôle des phénomènes immunologiques dans l'hypersplénisme. La rate est capable d'assurer la synthèse des anticorps grâce aux plasmocytes pyronino-colorables. Wright a observé que le taux des anticorps était souvent plus élevé dans la veine splénique que dans l'artère au cours des syndromes immunohématologiques et plus élevé dans le sang splénique que dans le sang périphérique. André, Stephani, ont mis en évidence des anticorps antileucocytaires et antiplaquetaires dans l'extrait de pulpe de rate d'hypersplénisme. Le taux des cellules pyroninophiles est augmenté dans l'hypersplénisme, surtout dans les formes avec anticorps (J. Bernard, Mathe et Chassigneux [9]). Ces travaux montrent donc un nouvel exemple de neutropénies immunologiques.

Les théories allergo-immunologiques sont donc capables d'expliquer la majorité des neutropénies par désordre périphérique.

3. — De toutes ces considérations, peut-on tirer une conclusion au point de vue pratique sur le diagnostic des neutropénies immunologiques :

1° Rappelons ce que nous avons déjà dit à propos du pyramidon. L'enquête étiologique a parfois la chance de retrouver une absorption antérieure, l'absorption récente et la guérison après suppression du médicament. Les preuves cliniques sont alors suffisantes. Bien souvent le cas n'est pas aussi clair et l'épreuve *in vivo* sur un sujet volontaire n'est pas réalisable en clinique. On est ramené au cas général, c'est-à-dire à la recherche des anticorps.

2° La recherche des anticorps antileucocytaires se heurte à des difficultés techniques et on discute de la spécificité des différentes méthodes. Seul le test de consommation de l'antiglobuline direct, complété par un test indirect, semble actuellement pris en considération. Devant un test positif, que peut-on en conclure? Cet anticorps est-il antileucocytaire ou la positivité du test est-elle due en réalité aux protéines adsorbées par les globules blancs? S'il est antileucocytaire, est-il responsable de la leucopénie ou non? Est-ce un auto-anticorps ou un isoanticorps ou encore un anticorps allergique? (Ducos [28]).

3° Il semble que dans l'état actuel de nos connaissances, bon nombre de ces leucopénies doivent rester idiopathiques si ce n'est constitutionnelles. Dans la majorité des cas, si on soupçonne un processus immunologique, il est très difficile de l'affirmer. Cette théorie a cependant un mérite, celui de rapprocher des neutropénies à première vue sans liens étiologiques entre elles.

C. Le myélogramme dans les neutropénies par désordre périphérique

Nous n'oublions pas en effet que dans les neutropénies par désordre périphérique il y a des modifications

pathologiques du myélogramme. Or nous les distinguons formellement des neutropénies par myélose aplasique. Dans les myéloses aplasiques il paraît y avoir un vice interne du métabolisme de la cellule en voie de multiplication. Dans les neutropénies par désordre périphérique il s'agirait plutôt d'un mécanisme plasmatique venant détruire secondairement une cellule adulte.

Premier point : il n'est pas interdit de penser que le mécanisme allergique ou immunologique soit capable d'atteindre aussi bien les cellules jeunes de la moelle que les cellules circulantes : témoin, l'aplasie élective que l'on peut observer dans l'agranulocytose au pyramidon.

Deuxième point : Moeschlin soulève l'hypothèse que les images médullaires pourraient s'expliquer dans une certaine mesure par un épuisement médullaire. Il s'appuie sur l'expérience suivante : à l'aide d'un hétérosérum immun antileucocytaire il détruit expérimentalement les leucocytes d'un lapin, ce qui amène soit des images de granulopoïese très active, soit encore des images d'arrêt de maturation.

Troisième point : Quand on cherche à expliquer les différents aspects du myélogramme dans les désordres périphériques, on a pu observer une filiation entre ces différentes images au cours d'agranulocytoses toxiques ou au cours de l'agranulocytose cyclique (J. Bernard [11] et Dreyfus [23]). Il y aurait d'abord disparition des cellules jeunes donnant l'image d'aplasie élective de la lignée granuleuse. La diminution des cellules adultes du sang suivrait. Le repeuplement se ferait ensuite par les cellules jeunes donnant l'image d'arrêt de maturation aux différents stades. Ce repeuplement débute par la multiplication des myéloblastes. Si ceux-ci se multiplient trop rapidement, on peut craindre le virage en leucose aiguë (rappelons à ce propos l'observation n° 68 déjà citée page 67). Ensuite la normali-

sation complète serait précédée d'une image de granulopoïèse très active.

3° La notion de terrain

La notion de terrain semble intervenir dans le déterminisme de tous les syndromes neutropéniques, mais elle reste fort imprécise.

Nous avons vu que certaines formes d'agranulocytose chronique ont un caractère familial indiscutable avec forme homozygote et hétérozygote.

L'usage des antimitotiques montre que la sensibilité individuelle du sujet intervient dans l'apparition d'une cytopénie. En effet, même pour des médicaments toxiques *a priori* pour les lignées sanguines, seuls certains malades présentent des pancytopénies graves.

Les syndromes agranulocytaires toxiques dus à des médicaments divers sont évidemment très significatifs sur la susceptibilité individuelle des malades. De nombreux malades absorbent du pyramidon ou du chloramphénicol selon un mode de prescription dangereux sans pour cela présenter des accidents hématologiques. Ici se posera le problème d'une sensibilité spontanée ou acquise secondairement par une première agression qui passera inaperçue.

La découverte des anémies hémolytiques par déficit enzymatique au niveau des hématies (déficits en glucose-6-phosphate-déshydrase du favisme par exemple) permet d'imaginer une anomalie semblable au niveau des leucocytes. Mais il serait très hasardeux de généraliser.

Toutes ces considérations permettent de penser que « ne fait pas une agranulocytose qui veut ». La neutropénie serait réalisée à l'occasion d'agressions diverses habituellement inoffensives chez un sujet normal.

4° En conclusion

On peut remarquer qu'on est bien en retard dans la connaissance des neutropénies par rapport à ce que l'on

sait sur les anémies. Il faut se rappeler d'abord que le matériel leucocytaire est difficile à obtenir (surtout chez un neutropénique où c'est le plus souvent impossible), et surtout difficile à étudier. Il n'est qu'à comparer la facilité d'observation d'une agglutination d'hématies et la difficulté de l'étude microscopique d'une agglutination leucocytaire. La connaissance des syndromes anémiques peut donner une idée de ce qui pourrait se passer au niveau des leucocytes mais un écueil vient de ce qu'on aurait trop souvent tendance à assimiler deux cellules dont la physiologie est pourtant très différente. On est encore loin, à propos des neutropénies, de la précision du diagnostic biologique des anémies. En dehors de l'hémogramme et du myélogramme, on a très peu de moyens utilisables en pratique pour l'étude directe des leucocytes. Le diagnostic étiologique ne peut donc être fait que par le clinicien qui doit mener une enquête difficile.

Si, comme le pense Albahary, l'agranulocytose est une maladie réactionnelle, mais le plus souvent cryptogénétique, étant donné la diversité et l'éloignement possible des agressions déclenchantes, la cause très souvent ne sera pas retrouvée. Le clinicien va se trouver devant un syndrome neutropénique d'allure idiopathique qui lui posera un certain nombre de problèmes de pronostic et de thérapeutique. Ceci nous amène à aborder le chapitre de la conduite pratique à tenir devant la constatation d'une neutropénie.

TROISIEME PARTIE

CONDUITE PRATIQUE A TENIR DEVANT LA CONSTATATION D'UNE NEUTROPENIE

Chapitre premier

PROBLEMES DE DIAGNOSTIC POSES PAR LA CONSTATATION D'UNE NEUTROPENIE

A. — LES DIFFICULTES DE CE DIAGNOSTIC

Devant une neutropénie le problème essentiel est de faire un diagnostic étiologique. Ce diagnostic est parfois aisé ou relativement facile. Mais dans la majorité des cas il est impossible de se prononcer définitivement. Le clinicien, en effet, ne dispose souvent, en dehors de l'examen clinique et de l'interrogatoire, que de l'hémogramme et du myélogramme. Certes, on est très souvent capable de prouver biologiquement une cause invoquée (néoplasie métastatique, infection, virose), mais ce qui est plus difficile, c'est d'être sûr que cette maladie est directement responsable du syndrome neutropénique.

Nous allons essayer de montrer quelles sont les principales difficultés qu'on peut être amener à rencontrer.

1° *La constatation d'une pancytopénie symptomatique d'une leucose aiguë*

ne pose pas de problème étiologique dans la majorité des cas. Toutefois, certaines observations nous ont posé des problèmes angoissants, telles les observations n° 28 et 68 déjà citées.

2° *A propos des hémopathies malignes.*

La difficulté est souvent de reconnaître les rôles respectifs de la maladie et de son traitement dans le déterminisme de la neutropénie ou de la pancytopénie.

Ce problème se pose surtout dans deux éventualités.

1. — Dans les leucoses chroniques peut-on savoir si le traitement déclenche la pancytopénie ou si celle-ci est due à la transformation leucoblastique ?

2. — A propos de la maladie de Hogkin, les malades sont traités par les antimitotiques et la radiothérapie, surtout dans les formes évolutives. Or, c'est précisément dans cette forme clinique de la maladie qu'on assiste à l'apparition d'une neutropénie.

3° *Mais les discussions les plus fréquentes ont lieu à propos des syndromes neutropéniques dont on discute l'origine toxique ou infectieuse.*

Les tableaux cliniques n'ont qu'une valeur d'orientation très restreinte pour le diagnostic étiologique.

4° *Le problème de l'hypersplénisme.*

Il est facilement résolu quand la splénomégalie est nette, la moelle normalement active et lors du succès de la splénectomie (57) et (66). Mais l'indication de la splénectomie se portera souvent après un temps d'observation assez longue quand le désordre sanguin est mal toléré. La ponction biopsie de la rate ne donne que très rarement un argument décisif pour le diagnostic et l'indication thérapeutique. On fait en général une ponction-biopsie du foie. En cas de cirrhose histologiquement reconnue on hésiterait à pratiquer la splénectomie. Toutefois même dans ces conditions le succès est possible comme nous avons pu l'observer.

5° *Parfois la difficulté est liée à celle du diagnostic de la maladie en cause.*

B. — CONDUITE PRATIQUE DU DIAGNOSTIC

On a vu la diversité des problèmes qui peuvent se poser devant la constatation d'une neutropénie. Dans un grand nombre d'observations, en effet, le diagnostic étiologique avancé est discutable faute de preuves suf-

fisantes. Cette éventualité est donc fréquente. Elle doit être évitée au maximum par la conduite rationnelle du diagnostic.

1° *Les circonstances cliniques qui amènent à constater une neutropénie sont bien entendu très diverses.*

On peut l'observer devant :

— un syndrome agranulocytaire avec fièvre et ulcérations,
— un syndrome anémique,
— un syndrome hémorragique,
— un syndrome infectieux,
— une splénomégalie,
— des adénopathies,
— une asthénie qui dure,
— un examen systématique,

ces différents éléments pouvant être plus ou moins associés.

2° *Le diagnostic se fera à partir des données de l'hémogramme et du myélogramme.*

Sur l'hémogramme, on constate :

A) ou que la neutropénie s'accompagne de leucoblastose,
B) ou qu'elle s'associe à une anémie,
C) ou qu'elle est isolée,
D) ou qu'elle s'associe à une pancytopénie.

A. — La neutropénie s'accompagne d'une leucoblastose.

Le diagnostic de leucose aiguë est probable. Il sera confirmé par le myélogramme.

B. — La neutropénie s'associe à une anémie.

Première éventualité : l'anémie est hyperchrome, évoquant une anémie mégaloblastique. Sur le myélogramme on recherchera les mégaloblastes. Le diagnostic sera confirmé par le reste du bilan et en particulier par le test thérapeutique à la vitamine B12.

Seconde éventualité : l'anémie est hypochrome. Suivant les chiffres des plaquettes les recherches pourront être orientées différemment.

Si les plaquettes sont normales on peut se poser le problème d'une carence martiale ou d'une anémie consécutive à un syndrome hémorragique extrahémogénique. On recherchera la cause de ce syndrome hémorragique.

Si le chiffre des plaquettes est abaissé, on peut penser que l'anémie est hypochrome parce que aggravée par leur syndrome hémorragique hémogénique. Les problèmes de diagnostic sont ceux posés par la constatation d'une pancytopénie.

Troisème éventualité : l'anémie est normochrome. Il faut rechercher une cause d'anémie aplastique. Même si le chiffre des plaquettes est sensiblement normal on est encore ramené aux problèmes de la pancytopénie.

C. — La neutropénie est isolée.

Le myélogramme confirme que l'atteinte granulocytaire est isolée par la constatation d'une image d'arrêt de maturation d'une aplasie élective de la lignée granulocytaire ou encore d'une réaction granulopoïétique. On recherchera d'abord une étiologie toxique. Cette recherche devra être minutieuse et patiente. Si elle n'aboutit pas, on s'orientera vers la recherche d'une infection. Les viroses sont susceptibles de donner des agranulocytoses pures mais sans doute aussi les infections diverses.

Si on ne trouve aucune étiologie toxique ou infectieuse valable, se pose le problème d'une agranulocytose pure essentielle.

D. — L'hémogramme montre une pancytopénie.

On pratique un myélogramme.

Première éventualité : le myélogramme est spécifique et permet de porter un diagnostic étiologique :

Il s'agit :

— soit d'une cryptoleucose sans leucoblastose sanguine,

— soit d'un myélome. Mais ici il faut éliminer une plasmocytose réactionnelle.

Dans ce dernier cas, la plasmocytose est en principe peu importante (cependant nous avons noté 42,2 % de plasmocytes dans l'observation n° 67), les plasmocytes observés sont normaux et surtout les autres éléments de la maladie de Kahler (syndrome osseux et immunoélectrophorèse) sont absents ;

— soit d'une réticulose maligne ou d'un médullosarcome.

— soit enfin d'une métastase (on observe des cellules néoplasiques étrangères à la moelle).

Seconde éventualité : le myélogramme ne permet pas de porter un diagnostic étiologique.

On vérifiera d'abord l'état de la rate. Devant la constatation d'une splénomégalie, l'enquête étiologique portera sur la recherche d'une cause d'hypersplénisme secondaire. La splénectomie ne sera envisagée que si la moelle présente une activité suffisante et après ponction-biopsie du foie vérifiant l'absence de cirrhose.

La constatation d'adénopathies amène à pratiquer une biopsie ganglionnaire à la recherche d'une lymphogranulomatose maligne.

Par ailleurs, l'interrogatoire recherchera une cause toxique. On éliminera assez facilement en général une myélose post-radiothérapique ou due aux antimitotiques.

Restent les autres cause toxiques plus difficiles à mettre en évidence.

Enfin, par un bilan clinique, radiologique et biologique, on recherchera :

- une infection (brucellienne ou tuberculeuse en particulier),
- une néoplasie,
- un lupus érythémateux disséminé par la recherche des cellules de Hargrave et du phénomène de Haserick dont la négativité n'est malheureusement pas probante.

3° *Mais bien souvent on se trouve devant une aplasie médullaire ou une neutropénie idiopathiques.*

Nous avons déjà vu qu'en dehors de l'hémogramme et du myélogramme, le clinicien ne possède pas de moyens pratiques d'étude directe des granulocytes lui permettant de faire un diagnostic étiologique. De toute façon, quels que soient les résultats de l'enquête étiologique, il faudra adopter une conduite thérapeutique, celle-ci se résumant dans la majorité des cas à l'emploi de traitements symptomatiques : antibiotiques, corticoïdes et transfusions sanguines.

Chapitre II

LES TRAITEMENTS

Il n'existe pas de traitement radical s'attaquant directement au syndrome neutropénique.

1° QUELQUEFOIS ON A LA CHANCE DE POUVOIR LUTTER CONTRE UNE CAUSE

A. — On peut toujours lutter contre une cause infectieuse.

B. — On peut toujours supprimer une cause toxique, même si sa responsabilité n'est pas prouvée.

Les essais de lutte directe ont été permis dans quelques rares cas, déplacement des sulfamides de la moelle par le rouge congo ou traitement des agranulocytoses aux métaux lourds et à l'arsenic par le B.A.L. Le B.A.L. agit en déplaçant ces corps de leurs combinaisons protoplasmiques et en favorisant leur excrétion, ce qui est vérifiable.

C. — La splénectomie améliore toujours et guérit parfois les neutropénies par hypersplénisme. Si l'on excepte la mortalité opératoire (faible) les cas où le malade en retire un bénéfice sont supérieurs à 90 % (Fitz-Hugh, Zollinger). En cas d'échec on serait en droit de douter de la réalité de l'hypersplénisme, à moins qu'il ne soit pas seul en cause. La splénectomie ne sera pratiquée que dans le cas où la moelle n'est pas désertique. En dehors de l'hypersplénisme, elle a été tentée dans les agranulocytoses chroniques. Elle a pu donner quelques améliorations dans l'agranulocytose cyclique, mais de toute façon médiocres (Dreyfus [23]).

D. — On peut avoir la chance aussi de découvrir une anémie carentielle à l'origine de la neutropénie.

E. — Malheureusement, beaucoup de syndromes neutropéniques secondaires ont pour origine une affection maligne.

2° LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ONT DONC UNE PLACE PREPONDERANTE DANS LES SYNDROMES NEUTROPENIQUES

A. — *Les antibiotiques* permettent de lutter contre la surinfection. Ils seront utilisés à hautes doses et associés. Ils permettent souvent au malade de passer un cap difficile en laissant le temps à la régénération sanguine ou médullaire de se faire. Les plus utilisés sont ceux qui se font par voie intraveineuse et à très large spectre (groupe des « cyclines »).

B. — *Les corticoïdes* représentent une arme extrêmement précieuse. Ils sont prescrits pour deux raisons :

1) d'abord pour lutter contre un processus allergique ou immunologique éventuel ;

2) ensuite avec l'espoir d'exciter la granulopoïese. Ils donnent des améliorations impressionnantes et ils seraient susceptibles de raccourcir l'évolution. Mais les cas où l'effet est passager et non reproductible ne sont pas rares.

D'autre part, il ne faut pas négliger le risque d'infections surajoutées et en particulier de tuberculose sur un terrain hématologique déjà prédisposé à ce genre de complications. C'est-à-dire qu'au moindre doute (la simple constatation d'une cuti-réaction fortement positive doit suffire), un traitement antibacillaire de sécurité doit toujours être fait.

En effet, il est fréquent de constater dans les hémopathies (et en particulier dans les pancytopénies) une anergie tuberculinique. La seule constatation chez un

de ces malades d'une cuti-réaction positive doit être interprétée comme un argument en faveur d'une bacillose surajoutée que l'on devra systématiquement rechercher (radiographies pulmonaires, tubages, mises en culture) et traiter. Ceci d'autant plus que la malade est sous corticoïdes.

C. — *Les traitements substitutifs.*

1) Les transfusions sanguines répétées sont indispensables dans la grande majorité des cas.

- Elles présentent des insuffisances. Les leucocytes sont les premiers détruits à la conservation du sang (dès le 4^{e} jour). Les transfusions de sang frais n'ont pas répondu à l'espoir qu'on pouvait ainsi avoir. On a essayé aussi les transfusions de crême leucocytaire, sans résultats satisfaisants.

- Elles présentent aussi des dangers du fait de leur répétition par la formation d'anticorps indésirables (des leucoagglutines en particulier pourraient venir aggraver la situation, mais ce phénomène semble moins important que le fait qu'on leur attribue les chocs transfusionnels) et par le danger accru d'hémosidérose.

2) On fonde de grands espoirs dans la transfusion de moelle homologue après irradiation léthale.

L'irradiation léthale permettrait de supprimer le processus pathologique en cause.

Mais la difficulté vient de l'intolérance à cette greffe. Celle-ci n'apparaîtrait pas théoriquement si la destruction préliminaire par l'irradiation était totale. Même dans ces conditions, on s'est aperçu expérimentalement que lorsque le greffon « prend » et se développe, c'est lui-même qui ne tolère plus l'organisme qui l'héberge.

D'autre part, dans les aplasies médullaires essentielles, l'espoir même minime d'une reprise de l'hématopoïese est préférable aux dangers que représente encore cette méthode.

D. — Nous avons déjà parlé des essais thérapeutiques par l'adénine, le glutathion. Ces médicaments, certes, ne sont pas très efficaces mais leur effet complémentaire n'est sûrement pas négligeable, de même que celui d'autres vitamines, de médicaments à visée sthénique, d'extraits de foie.

3° RESTE LA PROPHYLAXIE DES ETATS NEUTROPENIQUES

Elle est parfois possible en milieu professionnel. La surveillance hématologique est obligatoire pour les sujets qui manipulent les radiations ionisantes et le benzol. Elle serait souhaitable pour les coiffeurs ou les agriculteurs maniant certains insecticides.

A un malade guéri, après une première poussée d'agranulocytose toxique, on peut remettre une liste complète des drogues médicamenteuses ou autres réputées dangereuses.

L'apparition de rechutes malgré des précautions de ce genre ne semble pas impossible. Le stimulus déclenchant pourrait ne pas être forcément spécifique. ces malades seraient fragilisés pour un temps variable difficile à préciser (terrain hématique).

En fait, la plupart des accidents (initiaux ou de rechute) restent tout à fait inopinés.

Chapitre III

PRONOSTIC

Le pronostic d'ensemble devant la constatation d'une neutropénie est difficile à faire. Il pourrait être fait séparément à propos de chaque syndrome neutropénique à l'issue d'une enquête clinique et biologique. Malheureusement il est souvent malaisé de classer chaque observation dans un cadre défini. Nous avons vu, en effet, la fréquence des cas discutables, des cas intermédiaires et des syndromes idiopathiques. Aussi allons-nous choisir d'étudier le pronostic en suivant les étapes cliniques successives.

1° La brutalité d'apparition des signes de début et leur importance est de mauvais pronostic.

Mais un début insidieux peut être le signe d'une myélose neutropénique par altération sournoise et insidieuse de la lignée granuleuse. Il pourrait correspondre pour Albahary à l'accumulation *in situ* du produit nocif dans les neutropénies toxiques dont cette forme serait la plus rebelle. Au contraire, une apparition soudaine serait le fait des neutropénies réactionnelles, allergiques ou immunologiques, par un désordre périphérique plus facilement reversible.

Dans les aplasies médullaires globales, ce mode de début brutal est de toutes façons de mauvais pronostic.

2° L'examen clinique est essentiel pour apprécier l'évolutivité. Il appréciera d'abord l'intensité des signes généraux, l'étendue des lésions bucco-pharyngées. Les lésions térébrantes de la cavité buccale ont très souvent

un pronostic rapidement mortel. Il importe de vérifier ensuite la présence ou l'absence de syndrome hémorragique, anémique, d'adénopathies, de splénomégalie.

La présence de tous ces éléments peut faire craindre une hémopathie maligne. Une splénomégalie sans adénopathie est *a priori* moins alarmante.

3° Sur l'hémogramme, on appréciera d'abord l'intensité de la neutropénie. Une neutropénie supérieure à 1 500 par mm^3 n'est pas inquiétante par elle-même à condition que les chiffres soient relativement stables ou transitoires. Au-dessous de 1 000 par mm^3, le pronostic est sévère et dépendra de la cause et de l'évolution.

L'atteinte des autres lignées vient compliquer le problème. Elle peut être le signe d'une myélose aplasique. Les désordes périphériques auraient tendance à n'atteindre qu'une seule lignée.

4° Le myélogramme est l'élément essentiel du pronostic.

Devant une moelle désertique, le pronostic est le plus souvent inéluctable à l'heure actuelle.

On constate assez rarement que la moelle est normale.

Une moelle hypoplasique pourra se normaliser assez vite ou au contraire représenter un stade préliminaire à l'aplasie totale.

On a beaucoup discuté sur les images d'arrêt de maturation ; Rohr distingue deux aspects :

— l'aspect myélo-métamyélocytaire d'une moelle pauvre mais non désertique laisse espérer une guérison ;

— l'aspect promyélocytaire et myélocytaire serait beaucoup plus désespérant.

Pour Rohr aussi, la réaction plasmocytaire annonçait la mort prochaine. A l'heure actuelle on tend à lui donner un sens favorable à condition, bien entendu, d'avoir éliminé une plasmocytose maligne.

Waitz base le pronostic sur l'examen de la moelle après ponction-biopsie. Il examine ainsi la proportion des zones d'aplasie et d'hyperplasie et l'état de la réticuline dont la conservation améliore le pronostic. La constatation d'une métaplasie adipeuse serait un élément défavorable.

La répétition des myélogrammes est essentielle pour suivre l'évolution. J. Bernard a constaté, dans certains cas, que l'hyperplasie promyélocytaire pouvait succéder à l'aplasie. Celle-ci n'est donc pas d'un pronostic définitif. De toutes façons, le repeuplement progressif de la moelle est un élément favorable. Il faut craindre cependant l'apparition de cellules trop jeunes en trop grand nombre. Bien que la moelle semble se refaire, la constatation d'un hiatus contemporain de l'aggravation de l'état général ou de l'apparition d'adénopathies, est le signe de l'évolution vers la leucose aiguë. Ce repeuplement de la moelle s'accompagne souvent de la réaction leucémoïde de Rohr avec passages de myélocytes et même de myéloblastes dans le sang. Dans la majorité des cas il s'agit d'un symptôme favorable, de même que la monocytose sanguine qui peut apparaître à ce moment-là.

5° Le pronostic se base encore sur l'enquête étiologique.

Dans les neutropénies secondaires à une hémopathie maligne ou bénigne, à une infection, le pronostic dépend bien entendu de la cause et de l'effet du traitement spécifique.

Le fait de retrouver un médicament suspect laisse de très grandes chances d'espérer puisqu'actuellement plus des 2/3 des neutropénies isolées accidentelles sont susceptibles de guérison (François [32]).

Il faut signaler encore l'espoir que peut donner la constatation d'une splénomégalie chez des malades très

atteints, à condition que la moelle ait une activité suffisante.

6° L'effet de la thérapeutique est aussi un élément essentiel du pronostic.

Le résultat du traitement par les antibiotiques en particulier est très important. Un malade qui ne réagit pas favorablement dans les premiers jours a peu de chances d'évoluer vers la guérison. Par contre, un effet favorable peut permettre au malade d'attendre une guérison assez longue.

Les transfusions sanguines donneront d'autant moins d'espoir qu'il faudra les répéter.

Quant aux corticoïdes, ils donnent de bonnes rémissions, mais leur effet peut s'épuiser ou ne pas se renouveler.

7° Les aspects évolutifs sont très variables.

A. — La mort rapide est toujours possible.

Les lésions buccopharyngées ne guérissent pas. L'état général ne s'améliore pas. La mort survient par complication infectieuse irréductible (bronchopneumonie, septicémie) ou par atteinte des autres lignées, syndrome hémorragique (hémorragies méningées).

B. — Les guérisons définitives sont dans la règle assez rapides : huit à vingt jours pour une agranulocytose au pyramidon. Les antibiotiques font effet. On n'a pas besoin de prolonger les transfusions. La normalisation des polynucléaires suit de peu la guérison clinique. Mais on se demande toujours s'il ne s'agit pas d'une simple rémission traduisant un équilibre précaire avec risque de rechute à la moindre agression (spécifique ou non). S'agit-il d'un sujet constitutionnellement prédisposé ? Ou l'agression actuelle ne va-t-elle pas laisser un état d'hypersensibilité ? La surveillance de ces malades guéris devra être très stricte.

C. — Le traitement peut prolonger l'évolution pendant plusieurs mois. Les guérisons retardées sont très précaires. Il faut toujours craindre les rechutes, une aggravation secondaire ou encore le virage en cryptoleucose. Si la neutropénie est isolée au départ, ces malades peuvent évoluer vers un pancytopénie progressive jusqu'à l'aplasie médullaire globale.

CONCLUSIONS

La constatation d'une neutropénie sévère exige une enquête anamnestique précise, un bilan clinique et biologique rigoureux. Elle pose des problèmes de diagnostic étiologique, de conduite thérapeutique et de pronostic souvent difficiles à résoudre.

I. — Nous avons abordé l'étude des neutropénies de l'adulte à partir de l'analyse systématique des observations de neutropénies recueillies dans ces cinq dernières années dans un service de Clinique Médicale.

Dans un souci d'objectivité, nous sommes partis, non des observations cliniques, mais du taux des leucocytes établi par le Laboratoire du Service. Bien sûr, nous n'avons retenu que les dossiers des malades dont le taux des neutrocytes était inférieur à 1 500 granulocytes par millimètre cube, au risque de paraître trop exigeants. et de nous priver probablement ainsi d'observations cliniques intéressantes.

Nous avons cependant été amenés à dépouiller 122 dossiers de sujets, tous adultes, hospitalisés dans un service de Clinique Médicale ouvert à toutes les disciplines, mais ayant une affinité particulière pour l'hématologie.

II. — L'étude étiologique et clinique des neutropénies secondaires et primitives que nous avons observées, la confrontation de nos résultats avec les conclusions rapportées par d'autres auteurs, nous ont conduit à en préciser les caractères cliniques, à analyser les principaux facteurs étiologiques. Nous avons cherché à dégager une conduite pratique du diagnostic, à essayer de prévoir le pronostic d'une neutropénie, compte tenu

des résultats du tableau clinique, de l'enquête étiologique et des études biologiques.

III. — *Si on envisage l'aspect clinique*, on remarque que des tableaux très voisins peuvent relever d'étiologie très disparates et comporter des pronostics totalement différents.

Si on considère le problème étiologique, il est toujours très délicat, sauf dans quelques cas cliniques formels, d'incriminer la seule action toxique d'une drogue.

Bien plus, à l'ère actuelle où triomphe la chimie de synthèse, où les médicaments se multiplient chaque jour davantage, sollicitant sans cesse les médecins, nous sommes exposés à des dangers de plus en plus nombreux et de plus en plus grands.

Les moyens thérapeutiques deviennent de plus en plus efficaces, sans doute, mais souvent aussi de plus en plus agressifs.

Le facteur d'agression, le toxique, est un premier danger, un premier inconnu. Un deuxième inconnu est constitué par le terrain. Et nous retrouvons ici deux notions qui répondent à des faits d'observation clinique et qui nous paraissent essentiels :

— il existe sûrement un « terrain hématique » que les recherches cyto-génétiques aideront peut-être un jour à définir et à caractériser ;

— les thérapeutiques ne se révèlent le plus souvent nocives et toxiques que lorsque l'indication de leur prescription est mal posée et lorsque leur application est faite de façon inconsidérée et illogique.

Sur le plan biologique, les mécanismes pathogéniques ne peuvent encore être élucidés ; la théorie allergo-immunologique a été brillamment défendue, mais n'explique pas tout et il reste à mettre au point un test

de diagnostic des neutropénies immunologiques suffisamment précis et spécifique.

La physio-pathologie des granulocytes est encore mal connue et les recherches biochimiques permettront peut-être l'acquisition de nouveaux moyens de prévention et de traitement des neutropénies de l'adulte.

Vu : *Le Président,*
GADRAT

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

Vu et Permis d'Imprimer :
Toulouse, le 1er février 1964.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. LOYEN.

REVUE SYNOPTIQUE DES 122 OBSERVATIONS

(Avec référence du numéro du dossier
dans le fichier central de la Clinique Médicale Sud)

Leucoses aigues avec pancytopénie et leucoblastose sanguine

N° 1 (60 - 1027)
N° 2 (60 - 1379)
N° 3 (59 - 392)
N° 4 (59 - 629)
N° 5 (62 - 1596)
N° 6 (63 - 241)
N° 7 (59 - 386)
N° 8 (61 - 214)
N° 9 (63 - 531)
N° 10 (61 - 1154)
N° 11 (62 - 1234)
N° 12 (63 - 42)
N° 13 (63 - 257)
N° 14 (61 - 741)
N° 15 (58 - 538)
N° 16 ( )
N° 17 (60 - 941)
N° 18 (62 - 190)
N° 19 ( )
N° 20 (61 - 1147)

Cryptoleucoses

N° 21 (62 - 635)
N° 22 (61 - 339)
N° 23 (61 - 1557)
N° 24 (58 - 1032)
N° 25 (62 - 838)
N° 26 (59 - 880)
N° 27 (63 - 1679)
N° 28 (59 - 1513)
N° 29 (62 - 1575)

Dans ces 2 dernières observations, le diagnostic de leucose aiguë sera porté longtemps après la constatation de la pancytopénie.

Leucoses lymphoïdes chroniques

N° 30 (60 - 1002)
N° 31 (62 - 5)

Maladies de Kahler

N° 32 (61 - 938)
N° 33 (59 - 1023)
N° 34 (61 - 1403)

Maladie de Hodgkin

N° 35 (61 - 1300)

Anémies

1. — Anémie de Biermer.

N° 36 (59 - 1294)

2. — Anémies mégaloblastiques secondaires.

N° 37 (62 - 1594)
N° 38 (58 - 1037)
N° 39 (62 - 1557) : 3 anémies mégaloblastiques.

Dans ces 4 observations, la neutropénie est postérieure à l'anémie.

3. — Anémies ferriprives.

N° 40 (62 - 1499) : anémie macroérythroblastique et normochrome réagissant bien au traitement martial.

N° 41 (61 - 1063)

N° 42 (60 - 1488)

N° 43 (59 - 737)

N° 44 (62 - 1420) : 4 anémies hypochromes ferriprives.
Les deux premières sont dues à une gastrite.
Les deux autres à des ménométrorragies.

Pancytopénies post-radiothérapiques

N° 45 (58 - 683)

N° 46 (59 - 1185)

N° 47 (60 - 907) : dans ces trois observations on fait de la radiothérapie sur des lymphogranulomatoses malignes en poussé évolutive. Mais celle-ci est faite alors que l'hémogramme est normal auparavant et on assiste à une lymphopénie qui précède la granulopénie.

N° 48 (60 - 1378) : la radiothérapie est faite devant l'augmentation des adénopathies d'une leucose lymphoïde chronique. La neutropénie s'aggravera peu après en cours de traitement par le chloraminophène.

Pancytopénies dues au misulban

N° 49 (59 - 793) : Le Misulban entraîne une pancytopénie transitoire.

N° 50 (60 - 1558) : Le traitement par le Misulban est suivi d'une poussée leucoblastique qui est jugulée assez rapidement par les transfusions et la corticothérapie.

N° 51 (61 - 230) : La pancytopénie s'accompagne d'une poussé leucoblastique.

N° 52 (59 - 147) : La basophilie qui accompagne la pancytopénie précède de peu le décès et laisse présumer une poussée aiguë.

N° 53 (57 - 1037) : La particularité de cette pancytopénie est son allure évolutive chronique.

N° 54 (63 - 229) : Leucose myéloïde chronique traitée par le Misulban. Pancytopénie et découverte d'un adéno-carcinome rectal.

N° 55 (63 -) : La pancytopénie apparaît deux mois après l'arrêt du traitement par le Misulban.

Pancytopénies dues aux autres antimitotiques

N° 56 (58 - 381) : Transformation aiguë d'une leucose myéloïde chronique traitée par le Misulban. Sous purinéthol on assiste à l'apparition d'une pancytopénie.

N° 57 (62 - 1365) : Le chloraminophène entraîne une pancytopénie transitoire (traitement d'un lymphosarcome).

N° 58 (62 - 1535) : Epithélioma bronchique. Le cyclophosphamide entraîne une pancytopénie progressive suivie de décès par collapsus cardio-vasculaire.

N° 59 (59 - 835) : Pancytopénie mortelle après traitement par l'E.39 sur une moelle déjà fragilisée par un traitement radiothérapique trois mois avant.

N° 60 (59 - 262) : Une poussée aiguë de maladie de Hodgkin est traitée par le T.E.M. Ce traitement est suivi d'une pancytopénie. Le décès survient peu après.

N° 61 (58 - 728) : Cette observation est aussi celle d'une maladie de Hodgkin traitée par T.E.M. La lymphopénie est plus intense que la neutropénie. L'évolution sera momentanément favorable.

Agranulocytoses pures d'origine toxique

N° 62 (61 - 859) : Syndrome agranulocytaire typique d'évolution favorable dû aux dérivés du pyramidon.

N° 63 (60 - 1232) : Première poussée d'agranulocytose, semble due aussi aux dérivés du pyramidon. Mais 2 rechutes en apparence inopinées viendront compliquer le problème.
N° 64 (60 - 1482)
N° 65 (59 - 1171)
N° 66 (61 - 1573) : Trois observations d'agranulocytose pure d'évolution favorable dues aux antithyroïdiens de synthèse.
N° 67 (62 - 739) : Grande consommatrice d'« Aspro » qui présente une neutropénie pure à la suite d'une teinture de cheveux.
N° 68 (63 - 1332) : Agranulocytose pure d'évolution favorable chez une coiffeuse qui manie les teintures de cheveux.

Syndromes agranulocytaires associés d'origine toxique

N° 69 (61 - 713) : Pancytopénie secondaire à un traitement par les sels d'or et d'évolution favorable.
N° 70 (58 - 1119) : Pancytopénie chronique chez un cordonnier qui manipule le benzol dans des conditions de sécurité toutes relatives.
N° 71 (60 - 972) : Aplasie médullaire d'évolution mortelle rattachée à la prise d'une forte dose de chloramphénicol.
N° 72 (63 - 862) : Aplasie médullaire due à une dose massive de chloramphénicol et qui prendra une allure évolutive chronique.
N° 73 (61 - 835) : Pancytopénie avec moelle pauvre après prescriptions discontinues et répétées de chloramphénicol et évolution mortelle.
N° 74 (58 - 1213) : Malade soignée pour une leucose myéloïde chronique par du Misulban qui sera bien toléré. Le malade prend ensuite de fortes doses prolongées de chloramphénicol et de sulfamides sans avis médical. Ce traitement semble entraîner une pancytopénie qui aura une évolution chronique avec rechutes.
N° 75 (61 - 497) : Suppuration otitique puis vésicale traitée par le chloramphénicol.

Syndromes neutropéniques d'origine infectieuse

N° 76 (62 - 1850) : Neutropénie isolée qui fait découvrir une brucellose chronique.
N° 77 (61 - 722) : Neutropénie au cours d'une brucellose aiguë. Une image de miliaire pulmonaire pose le problème d'une tuberculose pulmonaire.
N° 78 (62 - 1782) : Neutropénie transitoire au cours d'un paludisme de primo-invasion.
N° 79 (62 - 236) : Neutropénie chez un syphilitique.
N° 80 (63 - 330) et
N° 81 (61 - 132) : Neutropénies transitoires au cours d'une grippe.
N° 82 (63 - 644) : Syndrome agranulocytaire pur et d'allure inquiétante. Le seul élément positif de cette observation est une réaction de Hirst positive et une sérologie dissociée. L'évolution est favorable.
N° 83 (59 - 286) : Pancytopénie au cours d'un état septicémique. Le diagnostic de typhoïde envisagé au début n'a pu être prouvé. Le chloramphénicol a été prescrit seulement après le début du syndrome clinique. Evolution mortelle.
N° 84 (58 - 773) : Pancytopénie à la suite d'une scarlatine puerpérale d'évolution favorable.
N° 85 (61 - 1000) : Pancytopénie maligne d'évolution rapide. La nécropsie montre une tuberculose nécrotique multiviscérale.
N° 86 (61 - 791) : Pancytopénie mortelle avec moelle aplasique. La nécropsie montre une tuberculose pulmonaire et hépatosplénique.
N° 87 (57 - 1310) : Ostéomyélosclérose et aplasie médullaire chez un tuberculeux.

Pancytopénies avec splénomégalie

N° 88 (61 - 976) : Splénomégalie et pancytopénie avec moelle riche. La splénomégalie paraît secondaire à une cirrhose dysglobulinémique. La pancytopénie sera transitoire.

N° 89 (62 - 1367) : Pancytopénie chronique avec moelle pauvre.

N° 90 (62 - 1151) : Splénomégalie importante et pancytopénie qui réagit bien à corticothérapie. Moelle aplasique.

Aplasies médullaires idiopathiques d'évolution rapidement mortelle

N° 91 (59 - 1119)

N° 92 (62 - 1419) : L'aplasie médullaire est progressive.

N° 93 (63 - 155)

N° 94 (62 - 551)

N° 95 (58 - 665)

N° 96 (61 - 895)

Pancytopénies avec moelle active d'évolution rapidement mortelle

N° 97 (60 - 991) : Pancytopénie avec 6 % de leucoblastes dans le sang et érythroblastose médullaire.

N° 98 (62 - 836)

N° 99 (61 - 1212)

N° 100 (61 - 252) : Pancytopénie avec moelle active. Hépatite nécrotique fatale.

Pancytopénies d'évolution chronique

N° 101 (63 - 1317) : Aplasie médullaire. Un syndrome prostatique pose le problème d'une métastase osseuse mais les phosphatases et les radiographies du squelette sont normales.

N° 102 (63 - 271)

N° 103 (60 - 1289) : Ostéomyélosclérose.

N° 104 (62 - 636) : Ostéomyélosclérose.

N° 105 (60 - 1452) : Pancytopénie avec moelle très pauvre. La déglobulisation survient par poussées successives.

N° 106 (59 - 644) : Aplasie médullaire d'évolution chronique.

N° 107 (61 - 54) : Cette observation est remarquable par les nombreuses poussées de déglobulisation survenant toujours en période post-menstruelle.

N° 108 (62 - 269) : Pancytopénie avec moelle riche. Gastrite atrophique et cirrhose dysglobulinémique sans splénomégalie.

N° 109 (59 - 360) : Pancytopénie avec moelle riche. Légère splénomégalie. La corticothérapie n'améliore pas l'hémogramme.

N° 110 (60 - 327) : Pancytopénie avec moelle riche.

N° 111 (61 - 590) : Pancytopénie avec moelle riche.

N° 112 (62 - 1119) : L'apparition d'une éruption cutanée, desquamative au niveau du nez évoque un lupus érythémateux disséminé. La recherche des cellules de Hargrave et du phénomène de Haserick reste négative.

Neutropénies isolées idiopathiques

N° 113 (62 - 684) : Observation caractéristique d'agranulocytose pure, d'évolution favorable avec guérison définitive.

N° 114 (62 - 567) : Premier épisode d'évolutiaon favorable. Rechute mortelle à la suite d'un zona.

N° 115 (62 - 1786) : Syndrome clinique d'agranulocytose associé à des épistaxis, mais sans thrombocytopénie.

Neutropénies contingentes et transitoires

N° 116 (63 - 405) : A la suite d'un épisode grippal, anémie et leuconeutropénie avec moelle normale. Guérison spontanée en 15 jours.

N° 117 (62 - 475) : Malade âgée hospitalisée pour diabète, cirrhose, insuffisance cardiaque. Image pulmonaire suspecte (Neutropénie légère et transitoire).

N° 118 (62 - 362) : Neutropénie transitoire au cours d'un myxœdème.

N° 119 (59 - 792) : Neutropénie légère découverte à l'occasion de troubles digestifs sans lésion organique décelable.

N° 120 (61 - 829) : Anémie normochrome isolée. Alors que l'anémie se répare apparaît une neutropénie légère et transitoire.

N° 121 (61 - 1624) : Après une splénectomie pratiquée pour une anémie hémolytique apparaît une neutropénie relative sans retentissement clinique.

N° 122 (62 - 583) : Neutropénie légère au cours du traitement d'une infection vésicale par la Streptomycine et la Kanamycine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrami et Frumusan. — Discordance entre les hémogrammes et les médullogrammes dans un cas d'anémie grave avec agranulocytose et hémogénie. Action de la splénectomie. Rôle de la rate dans l'hémocytodiérèse. *Doc. Méd.* 3 février 1937.
2. Ackroid. — Sedormid purpura ; an immunological study of a form of drug hypersensibility. *Progress in allergy,* 152, 3, 531-572.
3. Albahary (C.). — La maladie de Schultz, agranylocytose réactionnelle cryptogénétique. *Press. Méd.,* 1950, *16,* 278-280.
4. André (J.). — Hémopathies et tuberculose. *Thèse,* Toulouse, 1959.
5. Aubertin (C.), Levy (R.). — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires. *Arch. mal. cœur,* 1928, *6,* 369-436.
6. Aubertin (C.), Levy (R.). — L'agranulocytose au cours du traitement antisyphilitique. *Ann. Méd.,* 1930, *27,* 151-164.
7. Ball (K.), Joules (H.), Pagel (W.). — Acute tuberculosous septicemia with leucopenia. *Brit. Med. J.,* 1951, *2,* 869.
8. Bernard (J.), Attal (C.). — Les aplasies de la moelle et du sang provoquées par le chloramphénicol (12 observations). *Sem. Hôp. Paris,* 1955, *20,* 1150-1154.
9. Bernard et Mathé. — Rate, anticorps et syndromes immunologiques. *XXX*e *Congrès Français de Médecine,* Alger, Masson, Paris, 1955.
10. Bernard, Mathé, Auvert. — Les cytopénies expérimentales d'origine splénique. *Sem. Hôp. Paris,* 1955, *20,* 1135-1140.
11. Bernard (J.), Najean (Y.), Louis-Binet (J.). — L'agranulocytose provoquée par les dérivés de l'amidopyrine (7 observations). *Bull. et Mém., Soc., Méd. Hôp.* Paris, 1960, 1134-1147.
12. Bernard (J.). — Anémies, leucopénies, thrombopénies provoquées par des médicaments. *Pres. Méd.,* 1962, *11,* 531-533.
13. Bousser (J.), Nedey (R). — La neutropénie familale. *Le Sang,* 1947, 18, 521-529.
14. Bousser (J.), Nedey (R.). — La neutropénie familiale. *Sem. Hôp. Paris,* 1948, *24,* 2332-2335.
15. Charocopos. — Hypersplénisme au cours du kala-azar et de la fièvre typhoïde. *Congrès de Cambridge,* 1951, 113-114.
16. Chevallier (P.). — La maladie de W. Schultz. *Le Sang,* 1929, 3, 317.
17. Chevallier (P.). — Les chocs qui détruisent les cellules du sang, en particulier le choc leucocytique. *Sem. Hôp. Paris,* 1954, *30,* 779-780.
18. Dausset (J.) et Coll. — La pancytopénie chronique idiopathique avec leucoagglutinine sérique. *Rev. Hémat.,* 1953, *8,* 316-338.
19. Dausset (J). — Agranulocytoses et leucopénies immunologiques. Aspects sérologiques et sérologie des leucocytes en général. *Sang,* 1954, *25,* 683-706.
20. Dausset (J.). — Technique de recherche d'une leucoagglutinine. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.,* 1956, *1,* 241-246.
21. Dausset (J.), Colombani (J.), Colombani (M.). — Study of leukopenias and thrombocytopenias by the direct antiglobulin consumption test on leukocytes and on platelets. *Blood,* 1961, *18,* 672-690.
22. Doan et Wright. — Hypersplénisme. *Journ. Laborat. à Clin. Méd.,* 1947, *33,* 1399.
23. Dreyfus (B.). — Les agranulocytoses ou neutropénies chroniques primitives sans splénomégalie notable. *Rev. Hémat.,* 1957, *2,* 250-261.

24. Dreyfus (B.). — Physiopathologie des neutropénies, revue générale. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1958, *3*, 987.
25. Dreyfus (B.). — Les cytopénies médicamenteuses d'origine allergique. *Press. Méd.*, 1959, *67*, 1464-1465.
26. Dreyfus (B.). — A propos de 81 observations de pancytopénies idiopathiques chroniques sans splénomégalie. *Rev. Hémat.*, janv.-mars 1959, *14*, n° 1, 62-70.
27. Duane (G.W.). — Neutropénie périodique. *Arch. Intern. Méd.*, 1958, *102*, 462-467.
28. Ducos (J.). — Immunologie des leucocytes et des plaquettes. Etat actuel de la question. *Toulouse médical*, 1961, *62*, 701-715.
29. Ferenzi (G.W.). — The signifiance of neutropenia. *Med. Clin. N. Amer.*, 1962, *46*, 245-252.
30. Fiore (J.N.), Nooman (F.M.). — Agranulocytisis due to mépazine (phénothiazine). Report of three cases. *New England J. of Med.*, 1958, *260*, 375.
31. Fitz-Hugh (T.), Krumhaar. — Hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse dans l'angine agranulocytique. *Ann. J. Méd. SC.*, 1932, *26*, 920-933.
32. François (Ph.). — Sur les agranulocytoses médicamenteuses pures. *Sang*, 1955, *26*, 920-933.
33. Francke (E.). — Nachweiss von Zellgiften bei Myelophtisen und deren Wirkung auf die Hematopoese. *Klin. W.*, 1940, *19*, 1053.
34. Gadrat (J.), Monnier (J.), Izard (J.), Bourse (R.), Boissezon (J.F. de). — Etude microscopique électronique d'inclusions intra-nucléaires dans une plasmocytose médullaire atypique avec dysglobulinémie. *Bull. du Cancer*, 1963, *2*, 251-261.
35. Jeune (M.) et Germain (D.). — Les cytopénies constitutionnelles hypoplasiques. *Rev. Lyonnaise de Méd.*, 1959, *8*, 637-656.
36. Jureige (G.). — A propos d'une observation d'agranulocytose infectieuse. *Thèse*, Toulouse, 1954, *n° 206*.
37. Lechat (P.) et Deleau (D.). — Les agranulocytoses attribuées à l'Amidopyrine. *Pathol. Biol.*, 1961, *9*, 2149-2158.
38. Louyot (P.). — Agranulocytoses après administration modérée de Phénylbutazone. *Rev. Rhum.*, 1955, *22*, 145--149.
39. Mallarmé. — A propos de l'agranulocytose, maladie de Schultz. *Le Sang*, 1944, *16*, 301-311.
40. Marchal (G.), Deprez (V.), Blanc (G.). — Syndrome agranulocytaire par chimiothérapie transformé en cryptoleucémie aigue à évolution lente. *Le Sang*, 1944, *2*, 133-138.
41. Marchal (G.), Duhamel (G.). — Variétés cliniques et histologiques de la maladie de Hodgkin. *Vie médicale*, 1963, *43*, 1525-1536.
42. Marchal (G.), Bilski-Pasquier. — Neutropénies et agranulocytoses. *E.M.C. Sang*, 13010 - A 10.
43. Marchal (G.). — Pronostic de l'agranulocytose et des pancytopénies. *Press. Méd.*, 1959, *38*, 1488-1490.
44. Mathé (G.). — La chimiothérapie des cancers et des leucémies. *Rev. Méd.*, 1962, *20*, 747-735.
45. Mathé (G.). — Les cellules immunologiquement compétentes. *Rev. Fr. Clin. Biol.*, 1961, *6*, 227-231.
46. Michotte (L.), Mayens (P.). — Deux cas d'agranulocytose dus à la Phénylbutazone. *Acta Physiother. Rheumat.. Belg.*, 1953, *8-3*, 111-116.
47. Moeschlin et Coll. — Experimental agranulocytosis. Its production trough leucocyte agglutination by antileucocyte serum. *Acta Hematologica*, 1954, *11*, 73-94.
48. Moeschlin (S.). — Immunoleucopénie et immunoagranulocytose. *Rev. Hemat.*, 1953, *8*, 249-262.
49. Moeschlin (S.). — Observations sur les leucopénies et agranulocytoses immunologiques. *Schweitz. Med. Wochr.*, 1954, *84*, 1100.

50. Moeschlin (S.). — Granulocytopénie immunologique et agranulocytoses. Aspects cliniques. *Sang,* 1955, *26,* 32-51.
51. Monnier (J.), Poulhès (J.) et Lareng (L.). — Quelques possibilités de la splénectomie. *Toulouse Méd.,* 1956, *57,* 459-470.
52. Mouquin (M.). — L'agranulocytose. *Traité de Médecine,* tome XII, Masson, Paris, 1949.
53. Ninni (M.). — Sull attivia leucolitica del siero di sangue nella agranulocitosi. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.,* 1947, *23,* 49-50.
54. Oliva (G.), Furbetta (D.). — Attitiva leucolítica del siero di sangue nell' agranulocitosi. *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.,* 1944, *19.*
55. Oliva (G.), Furbetta (B.). — Ancora sull' attivita leucolitica del plasma nell' agranulocitosi et sulla peculiare « resistenza » della forme bianche immature. *Haemat. Arch.,* 1946, *29,* 489-507.
56. Olmer (J.), Carcassonne (Y.). — La splénectomie dans les pancytopénies idiopathiques avec anémie prédominante sans splénomégalie clinique. *Press. Méd.,* 1960, 68, n° 23, 857-860.
57. Pelon (J.Cl.). — La pancytopénie splénique primitive. *Thèse,* Toulouse, 1957.
58. Puech (A.), Izarn (P.), Demenghem (M.), Olivier (G.), Emberger (J.M.). — Pancytopénie par tuberculose de la moelle osseuse. Deux observations. *Gaz. Hôp.,* 1961, *32,* 1413-1417.
59. Ravina et Coll. — Tuberculose splénique à forme de grande leucopénie et d'anémie fébrile guérie par splénectomie et streptomycine. *Press. Méd.,* 1952, *60,* 942.
60. Rohr (K.). — Morphologie du sang et de la moelle osseuse dans l'Agranulocytose. *Folia Hémat.,* 1936, *3-4,* 305.
61. Schultz (W.). — Gangräneszierende Proresse und Defekt des granulocyten Systems. *Verein für innere Med. und Kinderlise,* 1922 ; in *Deutsch. Med. Woch.,* 1922, *44,* 1495.
62. Schultz (W.), Jacobowitz. — L'agranulocytose. *Med. Klin.,* 1925, *44,* 1640.
63. Tapie (J.). — La tuberculose de la rate à évolution fibreuse. *Ann. de Méd.,* 1942, *17,* 26-40.
64. Tapie (J.), Laporte (J.), Monnier (J.), Ferret (P.), Moreau (G.) et Voisin (R.). Splénomégalie fibrocongestive avec anémie, séquelle irréductible d'un Kala-Azar, action spectaculaire de la splénectomie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1954, 574-579.
65. Tapie (J.), Gadrat (J.), Bimes (C.), Monnier (J.) et Ferret (P.). — Syphilis tertiaire de la rate avec hypersplénisme secondaire. *Press. Méd.,* 1956, 64, 2267-2269.
66. Tapie (J.), Monnier (J.), Poulhès (J.), Pelon (J.Cl.), Lareng (L.) et Ribet (A.). — Pancytopénie splénique primitive. Action sepctaculaire de la splénectomie. *Press. Méd.,* 1958, *66,* 1389-1392.
67. Videbaeck (A.). — Les neutropénies cycliques (3 observations personnelles). *Acta médica scandinavica,* 1962, *6,* 715-721.
68. Voisin (G.A.). — Mécanisme et syndromes en immunohématologie. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.,* 1961, *6,* 484-499.
69. Weissmann (R.), Levy (R.). — A propos d'une agranulocytose au cours d'une staphylococcémie. Existe-t-il des agranulocytoses d'origine microbienne ? *Sem. Hôp. Paris,* 1960, *26,* 1646-1648.
70. Wiseman (B.K.), Doan (C.A.). — A newly recognized granulopenic syndrom caused by excessive splenic leucolysis and succesfully treated by splenectomy. *J. Clin. Investig.,* 1939, *18,* 473.
71. Wiseman (B.K.), Doan (C.A.). — Primary splenic neutropenia, a newly recognized syndrome closely related to congenital hemolitic icterum and essential thrombocytopenic purpura. *Ann. Int. Med.,* 1942, *16,* 1097.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 13

HISTORIQUE 16

DÉFINITIONS 25

Première partie : ANALYSE DES 122 OBSERVATIONS 27

Démembrement étiologique 29

Analyse statistique 31

Deuxième partie : LES NEUTROPÉNIES, étude clinique et biologique 37

Chapitre premier : *Neutropénies secondaires ou symptomatiques* 41

A) Neutropénies et hémopathies 41

B) Neutropénies toxiques 54

C) Neutropénies infectieuses 79

D) Neutropénies avec splénomégalie . 93

Chapitre second : *Neutropénies idiopathiques* 103

A) Etude clinique 103

B) Discussions physiopathologiques . 114

Troisième partie : CONDUITE A TENIR DEVANT LA CONSTATATION D'UNE NEUTROPÉNIE 127

Chapitre I : *Diagnostic* 129

Chapitre II : *Traitements* 135

Chapitre III : *Pronostic* 139

CONCLUSIONS 145

REVUE SYNOPTIQUE DES 122 OBSERVATIONS ... 149

BIBLIOGRAPHIE 155